

LAVAL MÉDICAL

VOL. 28

N° 4

NOVEMBRE 1959

COMMUNICATIONS

LA LÉVOMÉPROMAZINE (NOZINAN ou 7044 R.P.)

Étude clinique, pharmacologique et biochimique
portant sur 1,000 observations *†

par

Bernard PARADIS, F.I.C.S.

Gabriel PLANTE, Joseph AUBUT et Alexandre TARDIF

du Service d'anesthésie, de l'Hôpital Sainte-Foy

L'acte chirurgical, comme la maladie, est considéré comme une agression souvent grave. L'idéal recherché en anesthésie est de rendre une intervention chirurgicale, de quelque nature qu'elle soit, la moins agressive, en limitant au possible, ces courbes cataboliques sur la ligne horizontale imaginaire de la santé afin de limiter également la courbe anabolique de la convalescence et de la guérison.

L'introduction des amines dérivées de la phénothiazine a conduit à la création de concepts nouveaux en anesthésie et en médecine, les concepts de l'hibernation artificielle et de l'anesthésie dite potentialisée.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 23 octobre 1958.

† Le nozinan utilisé au cours de cette étude nous a été gracieusement fourni par la Maison Poulenc, Limitée.

Ce fut le début d'une révolution de la pensée et de la technique en anesthésie. Ces nombreux dérivés, par leur richesse d'action, ont confronté l'anesthésie avec l'équilibre neuro-endocrinien, et avec l'équilibre des échanges membranaires cellulaires. C'est l'angle sous lequel la lévomépromazine a été étudiée. Nous présentons le résumé des considérations cliniques, pharmacologiques et biochimiques des cas suivants où la lévomépromazine fut utilisée avant, pendant ou après une intervention chirurgicale, et sans intervention, soit au cours des mille premiers cas.

MÉTHODES D'EXPÉRIMENTATION

En chirurgie, la lévomépromazine fut employée comme prémédication la veille et le matin de l'opération et comme médication post-opératoire pendant 36 à 72 heures. Cette nouvelle phénothiazine fut étudiée au cours d'anesthésies régionales, rachidiennes et générales, avec divers agents anesthésiques locaux (novocaïne, cyclaïne, pontocaïne, xylocaïne), avec divers barbituriques (néralval, surital, pentothal), avec divers anesthésiques généraux (cyclopropane, protoxyde d'azote, vinyl-éther, éther, fluothane et fluother), avec divers curarisants et divers analgésiques (démérol surtout).

Les analgésies obstétricales ont été faites en majorité chez des primipares et furent pratiquées par voie endoveineuse. La lévomépromazine est diluée dans 500 cm³ de soluté glucose à cinq pour cent à la dose de 0,15 mg par kg de poids, avec addition de 50 à 100 mg de démérol. La vitesse d'injection varie de dix à quarante gouttes maximum à la minute. La surveillance est nécessaire.

Pour la transfusion, la substance est donnée par voie orale, ou intramusculaire, une heure au préalable et à la dose de dix mg. Elle est également mélangée au sang de transfusion, au même dosage. Le but est de prévenir les réactions transfusionnelles, soit d'ordre anaphylactique aux protéines étrangères, tels les frissons, la température, l'urticaire, les nausées, les céphalées ; soit d'ordre d'incompatibilité aux anticorps, aux leucocytes ou aux plaquettes du sang du donneur. Dans ce dernier cas, il se produit une réaction thermique inexplicable.

Dans les cas de névralgie, de traitement de choc, de traitement des douleurs des cancéreux, la levomépromazine est utilisée de la même façon qu'au cours de la chirurgie, par la bouche ou par voie intramusculaire aux huit heures, à la dose de 0,3 mg par kg de poids, ou par voie endoveineuse, diluée dans un soluté glucose à cinq pour cent à la dose de 0,15 mg par kg de poids. En prémédication on donne le soir précédant l'intervention une dose orale avec ou sans barbiturique (82 pour cent des cas sont sans barbiturique). Le matin on donne, une heure au moins avant l'intervention, une injection intramusculaire mélangée à une dose appropriée de démérol soit, en moyenne, chez l'adulte, de 20 à 40 mg de nozinan avec 100 mg de démérol.

Au besoin on continue l'administration de la levomépromazine par perfusion endoveineuse au cours de l'intervention, diluée dans 500 cm³ de soluté glucosé ou de sang, à la dose de 0,15 mg par kg de poids. Comme médication postopératoire, répétée aux huit heures, on administre par voie intramusculaire une dose moyenne de 0,3 mg par kg de poids. Dans les suites opératoires, le narcotique, le démérol de préférence, n'est donné qu'en cas de nécessité entre les injections de levomépromazine. Dans la majorité des cas, le narcotique est diminué de 82 pour cent et nous avons des cas de chirurgie thoracique et abdominale où nous n'avons administré aucun calmant.

L'étude clinique porte sur la mesure de la pression veineuse (phlébomanomètre de Bauch), de la pression artérielle maximale et minimale, du rythme cardiaque, du tracé électro-cardiographique (avec l'appareil *Électrodyne*) préopératoire et peropératoire, de la thermorégulation (*Ellab*).

Nous avons spécialement étudié ses effets sur le système nerveux central, sur le système neuro-végétatif et sur les fonctions respiratoire et circulatoire. A l'appui des observations cliniques, nous avons pratiqué des examens biochimiques la veille de l'opération, le matin avant la prémédication, une heure après la prémédication, quelques heures après l'opération et le lendemain et le surlendemain de celle-ci.

Ces examens ont été les suivants :

1. La numération des globules blancs ;
2. La numération des globules rouges ;

TABLEAU I

Le nozinan en anesthésie

(Détails des opérations où la lévomépromazine fut utilisée comme prémédication et comme agent potentialisateur péroopératoire par voie endoveineuse)

	Chirurgie thoracique : poumons œsophage médastin	Chirurgie abdominale	Chirurgie des membres	ORLO	Obstétrique Gynécologie Urologie	Chirurgie neurologique	Transfusions	Totaux
Nombre de cas.....	38	259	278	34	136	19	236	1 000
Prémédication.....	38	241	276	30	84	19		688
Goutte à goutte intraveineux.....	12	44	3	16	52	13		140
Anesthésie :								
Rachidienne.....	12	162	182		42	8		406
Générale.....	26	97	96	34	94	11		358
Age des opérés :								
70 et plus.....	1	6	3					10
50 - 69.....	4	32	51	1	28	3		119
20 - 40.....	32	203	202	28	108	16		589
0 - 10.....	1	18	22	5				46

0 - 10.....	1	18	22	5		1	4
<i>Durée de l'intervention :</i>							
6 - 8 heures.....	2	1					4
4 heures.....	4	12	2	8	7*	12	45
3 heures.....	31	41	39	6	71	6	194
2 heures.....	1	143	121	11	31		307
1 heure.....		62	116	9	27		214
<i>Risques opératoires :</i>							
Grade 1.....	26	116	191	24	76	13	446
Grade 2.....	6	48	18	1	21		94
Grade 3.....	2	31	5	3	20	2	63
Grade 4.....	1	26	3	2	7	3	42
Grade 5.....	2	32	61†	4	12	1	112
Grade 6.....	1	4					5
Grade 7.....		2					2

* Cas obstétricaux † Cas d'urgences.

3. La numération des éosinophiles ;
4. Le temps de saignement et le temps de coagulation ;
5. Le temps de prothrombine ;
6. La kaliémie et la kaliurie ;
7. La glycémie ;
8. L'azotémie ;
9. L'examen d'urine ;
10. L'hématocrite.

Nous remercions le personnel du laboratoire de l'Hôpital Sainte-Foy pour leur précieuse collaboration. Les examens désirés et qui manquent sont la mesure du débit cardiaque par cathétérisme et le dosage de la sérotonine sanguine.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DU PRODUIT

Avant de donner les raisons d'emploi de la lévomépromazine et les résultats cliniques et biochimiques obtenus, il faut définir le produit et le placer dans son cadre pharmacologique. On parle beaucoup présentement de ganglioplégique, de gangliolytique, de neuroplégique, d'ataraque, de tranquillisant. Tous ces termes sont impropres. Le terme le moins imprécis est celui de neuroleptique. Nous réservons le terme ganglioplégique aux substances agissant exclusivement sur les synapses ganglionnaires et sur les centres, comme la nicotine, le tétraéthylammonium, l'arfonad ou thiophanium, le pentaméthonium et l'hexaméthonium, le pendiamide (dérivé de la diéthylénétriamine) et les autres possédant une action synaptique ganglionnaire secondaire dont les anesthésiques locaux, la choline et l'acétylcholine, l'anabasine, la cytosine, la pelletiérine et la spartéine. Nous réservons le terme neuroleptique aux substances suivantes que nous classons selon leur noyau d'origine. Ce sont :

- 1° Les dérivés de la rauwalfia (résérpine, serpasil) ;
- 2° Les dérivés de l'hydroxypropane (équanal) ;
- 3° Les dérivés du benshydrol (frenkel) ;
- 4° Les dérivés divers (hynoptiques non barbituriques), (doriden, dormison) ;
- 5° Les dérivés de la phénothiazine.

La lévomépromazine est un des dérivés de la phénothiazine. La phénothiazine (thiodiphénylamine) est un corps que l'on utilise comme anthelminitique et qui fut découvert en 1945.

La substitution d'amines diverses sur l'azote du noyau engendre des dérivés nouveaux aussi nombreux que l'on veut. Des centaines de dérivés sont à l'étude. Tous ces corps sont d'une pharmacodynamie riche et complexe. On les classe en trois groupes différents (classification du Centre d'anesthésiologie de l'hôpital Vaugirard, *Questions d'anesthésiologie*, 15 : mars, avril et mai 1958) :

1. *Série antibistaminique :*

Pyribenzamine ;
Phénergan (prométhazine) ;
Multergan (thiazinanium).

2. *Série anticholinergique :*

Diparcol (diéthazine) ;
Parsidol (isothiazine).

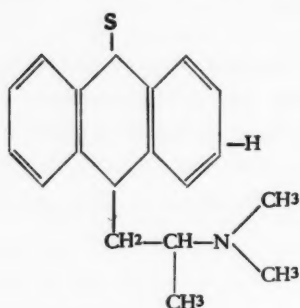
3. *Série adrénolytique :*

Sparine (promazine), moins active ;
Largactil (chlorpromazine) ;
Plégicil (acépromazine : deux à trois fois plus puissante que le largactil) ;
Lispamol (aminopromazine : antispasmodique) ;
Pacatal (mépazine) ;
Stémétil (prochlorpérazine : antiémétique) ;
Mopazine (méthopromazine tranquillisante).

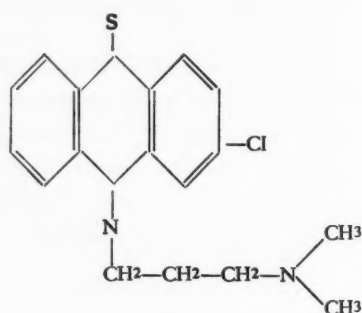
La lévomépromazine se classe dans une série mixte adrénolytique et antihistaminique. Nous ajouterons une série nouvelle à la classification précédente soit :

4. *Une série mixte : antibistaminique et adrénolytique : nozinan (lévomépromazine).*

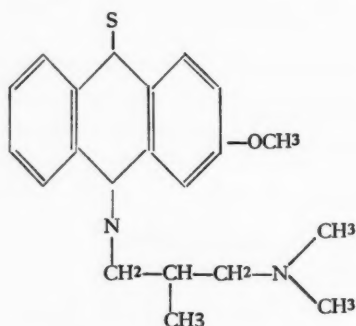
Le tableau suivant montre la formule chimique du nozinan comparée à celle du largactil et du phénergan.



PHÉNERGAN (R.P. 3277)



LARGACTIL (R.P. 4560)



NOZINAN (R.P. 7044)

C'est un maléate acide de lévométoxy-3 (diméthylamino-3' méthyl-2' propyl) 10 phénothiazine. C'est une poudre blanche soluble dans l'eau et l'éthanol, à poids moléculaire de 444,5 et pH acide. C'est un corps stable. Comme ses parents, il est irritant lors de l'administration parentérale. Il ne se donne que profondément dans le muscle. Il est bien toléré à la longue et le surdosage est exceptionnel. Le début de l'utilisation, les premières doses, peuvent dans un nombre infime de cas, démontrer une certaine intolérance bénigne caractérisée par de la pâleur, sans chute de pression artérielle, et les doses subséquentes voient la dispa-

rition de ces symptômes. Les seuls antidotes des effets vasculaires sont la nor-adrénaline et le vasoxyL.

ACTION PHYSIO-PHARMACOLOGIQUE DU NOZINAN SEUL ET ASSOCIÉE AUX ANESTHÉSIIQUES

Nous avons décrit les propriétés pharmacologiques de la lévomépromazine dans un travail précédant qui étudiait les quelque 500 premiers cas de son utilisation (4). Nos constatations demeurent sensiblement les mêmes et nous résumerons nos données actuelles concernant les effets du nozinan sur la respiration, la circulation et le système nerveux central et végétatif, selon que le nozinan est utilisé seul ou en association.

1. *Respiration :*

Le nozinan seul ne déprime pas la respiration. Il assèche les muqueuses bronchiques aussi fortement que l'atropine, avec cette différence que son action est beaucoup plus prolongée. Son maximum d'action survient après la première heure et se maintient, en moyenne pendant cinq heures. Environ un pour cent des patients salivera : il s'agit soit d'un effet contraire, soit d'un mauvais dosage de la substance. L'action atropinisante du nozinan semble se manifester sur les chimiorécepteurs et sur les fibres vagues endobronchiques terminales. Il est à noter que dans aucun cas nous n'avons observé ce serrement bronchique spasmodique si dangereux au cours de l'anesthésie.

L'éther ne provoque pas de sécrétions bronchiques. Son action irritante semble contrebalancée. Le bronchospasme du cyclopropane semble prévenu. L'injection d'un barbiturique ne provoque pas de toux. La ventilation est facile avec tous les agents anesthésiques.

2. *Circulation :*

Le nozinan ne déprime pas le cœur lui-même. Le métabolisme du myocarde n'est pas troublé. L'électro-cardiogramme ne démontre aucun trouble de conduction. La repolarisation semble meilleure. La circulation coronarienne ne semble pas troublée. La nozinan agit sur les vaisseaux dans le sens du largactil et du phénergan associés, par

son action sur les artérioles et sur les capillaires avec ces différences cependant que la chute de la pression artérielle est moins prononcée (sans association), et que la tachycardie est moindre. En association avec le démérol soit au cours de la prémédication, soit au cours de l'intervention, par voie endoveineuse dans un soluté glucosé à cinq pour cent (nous appelons cette association la solution N1), on constate que la tension artérielle demeure inchangée dans 40 pour cent des cas, et que le cœur se ralentit dans 46 pour cent des cas et demeure sensiblement inchangé dans 22 pour cent des cas. Au cours des autres cas, l'interprétation demeure difficile, mettant en cause les agents anesthésiques utilisés concomitamment et les variations physiologiques causées par la nature des interventions. Ainsi, une chute importante de la pression artérielle surviendra au cours de l'intervention si l'hémodynamique est mal corrigée : on notera avec quelque surprise que cette chute s'accompagne rarement de tachycardie, qu'elle se corrige en augmentant la vitesse des liquides perfusés sans usage d'un vasoconstricteur ; la tension artérielle chutera au cours d'une anesthésie rachidienne si on ne perfuse pas précocement, et elle sera corrigée par une perfusion rapide. Avec la lévomépromazine, tout comme avec les autres neuroleptiques, et plus encore avec la lévomépromazine à cause de sa puissance d'action, la circulation peut être avantageusement contrôlée ou dramatiquement chambardée selon que l'on comprend ou non la riche pharmacodynamie du produit. Au cours de notre travail, on nous a souvent demandé si le nozinan causait des chutes de la tension artérielle. Le nozinan utilisé seul ou en association avec le démérol n'entraîne pas de chute de la tension artérielle, aux doses que nous recommandons selon l'âge et la condition physique des patients. Le nozinan a une très forte action potentialisatrice, nous y reviendrons plus loin, et si son association avec divers agents et selon diverses techniques est mal conduite, il se produira des chutes de la tension artérielle et ces variations sont les résultantes et dans l'ordre d'idée, des neuroleptiques en général, à savoir des médicaments précieux, mais vu leur richesse d'action, des médicaments qu'un amateur doit s'abstenir d'utiliser. Nous prescrivons un jour l'injection de vingt-cinq milligrammes de nozinan à un opéré du matin dont la tension artérielle était de 80 mg de Hg, en prédisant une montée de la pression au

voisinage de sa valeur normale, soit 120 mg de Hg, ce qui se produit dans la demi-heure qui suivit. La tension artérielle remontera comme dans ce cas-ci lorsqu'il sera question de corriger une vasoconstriction artériolaire et une hyperperméabilité capillaire, de corriger un état de choc réflexe. L'action du nozinan ne peut être comprise que par la connaissance de son action sur le système nerveux central et sur le système nerveux végétatif.

ACTION NEUROVÉGÉTATIVE ET ENDOCRINIENNE DU NOZINAN

La fibre sympathique est la plus touchée. Le nozinan est fortement adrénolytique. Les injections d'adrénaline ne changent ni la fonction circulatoire, ni la réponse biochimique. Les examens démontrent que le potassium ne fuit pas la cellule (kaliémie diminuée), que les éosinophiles ne disparaissent pas et que l'hypercorticisme ne s'installe pas. Il n'y a pas de stimulation vagale. Il semble se produire dans la majorité des cas une certaine prédominance vagale sans stimulation. Par contre le nozinan diminue l'action de l'acétylcholine (action atropinisante). Nous renchérissons les opinions émises au cours de notre première étude (4).

Le nozinan est fortement antihistaminique et antioédémateux. Il est hypothermolisant par baisse du métabolisme (en moyenne 1,0 à 2,5 degrés F.). Il déprime l'hypothalamus, diminue la sécrétion d'ACTH, diminue l'action des corticoïdes surréniaux sur le métabolisme des hydrates de carbone et des protéines, sur la perméabilité capillaire, sur la rétention du sodium et la fuite du potassium.

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION

Le nozinan est donc doué d'une richesse pharmacodynamique unique dans la famille des neuroleptiques. Il ressemble au phénergan et au largactil ensembles, mais possède sa propre personnalité. Sa puissance d'action est unique, et sa dualité d'action sur le système nerveux autonome augmente son intérêt en anesthésie.

Nous étudions le nozinan depuis un an. Nous l'avons employé en prémédication la veille et le matin de l'intervention ; nous l'utilisons

pendant l'opération par voie endoveineuse et également dans les suites opératoires soit comme sédatif, soit comme potentialisateur du narcotique et dans ce dernier cas la dose du narcotique est diminuée de 60 pour cent. Dans les trois cas, l'intérêt du nozinan est considérable. Nous l'utilisons avec tous les agents anesthésiques.

La durée d'action du nozinan est de quatre à cinq heures. La prémédication doit être donnée une heure avant l'opération. Son effet prolongé met à l'abri d'une prémédication dont l'effet est passé. Le patient arrive très calmé, les bronches sont sèches et dilatées, la pupille est en myosis, la température centrale est abaissée de un à trois degrés, le pouls est lent, la tension artérielle est la même dans 40 pour cent des cas et abaissée de dix à 30 mm de Hg dans les autres cas. Il est à noter que le patient est mieux préparé avec le nozinan qu'avec toute autre prémédication et qu'un retard dans la cédure opératoire n'entraîne pas les inconvénients des prémédications à action courte. Tous les agents anesthésiques peuvent être donnés avec les variantes proportionnelles à l'action neuro-végétative de chacun d'eux.

L'éther voit son action irritante annihilée. Les barbituriques sont donnés à des quantités moindres. Le fluothane s'administre très bien, mais à des concentrations moindres (5).

Au cours de la chirurgie de réparation, de la chirurgie nerveuse et de la chirurgie thoracique, c'est-à-dire au cours de la chirurgie extra-abdominale de longue durée, la perfusion endoveineuse de la solution que nous appelons solution N1 (démérol-nozinan-soluté dextrosé à cinq pour cent) est des plus avantageuses et permet de maintenir des heures de temps un patient avec rien d'autre qu'un mélange de protoxyde d'azote-oxygène en circuit ouvert. Le réveil est rapide. Une laminectomie se fait très bien de cette façon, de même qu'une résection du poumon ou de l'œsophage. Si l'on additionne du fluothane, il ne faudra que rarement dépasser une concentration de vapeur supérieure à 0,7 pour cent (*Fluotec*).

Le produit est puissant et complexe dans sa pharmacologie. Il a de grands avantages si on sait l'utiliser. Il permet un meilleur contrôle de l'anesthésie, un meilleur contrôle de la circulation et de la dynamique cardiaque et favorise de meilleures suites opératoires.

Tous les patients de l'Hôpital Sainte-Foy ont eu un contrôle opératoire de l'électro-cardiogramme (*Electrodyne*) et un contrôle de la température centrale (*Ellab*), de la pression veineuse (*Bauch*). Les examens biochimiques furent faits avant la prémédication, une heure après la prémédication, une heure après l'opération et le lendemain. Ils permettent d'affirmer que la glycémie n'augmente pas, que le potassium reste dans la cellule et que l'agression est moindre.

RÉSUMÉ

Nous avons résumé les observations cliniques et biochimiques faites au cours des mille premiers cas où nous avons utilisé la lévomépromazine au cours de la chirurgie, utilisation dans la prémédication, au cours de l'opération et après l'opération. La dose que nous recommandons est de 0,3 mg par kilogramme de poids par voie intramusculaire et de 0,15 mg par kilogramme de poids par voie endoveineuse.

La lévomépromazine est très riche d'action. Elle offre de grands avantages en anesthésie. Il faut l'utiliser avec discernement et compréhension et connaître les possibilités de potentialisation de certaines substances auxquelles on l'associe. Ce neuroleptique possède en gros les propriétés de ses deux parents, le phénergan et le largactil, avec des variantes, telle son action atropinisante. Il est plus hypothermisant. Ses antidotes sur la fonction circulatoire sont la nor-adrénaline et le vasoxyl.

BIBLIOGRAPHIE

1. COURVOISIER, S., DUCROT, R., FOURNEL, J., et JULOU, L., Propriétés pharmacodynamiques générales de la lévomépromazine (7044 R.P.), *C. R. Soc. biol.*, 7 : 1378, (11 mars) 1958.
2. LABORIT, H., et HUGUENARD, P., Technique actuelle de l'hibernation artificielle, *Presse méd.*, 60 : 1455-1456, (25 oct.) 1952.
3. PARADIS, B., Solution SI (phénergan-largactil-démérol). Sedative therapy in obstetrics. Réunion de la *Canadian Anæsthetist's Society*, Halifax, (18 février) 1957.
4. PARADIS, B., La lévomépromazine en anesthésie, *Anesth., analg.*, 16 : 185-194, (jan.-fév.) 1959.
5. PARADIS, B., L'association fluothane-noréthane en anesthésie, *Laval méd.*, 28 : 337, (oct.) 1959.
6. VIRENQUE, J., PASQUIÉ, M., et LARENG, L., Étude de l'éosinophilie sanguine chez le nourrisson opéré, *Anesth., analg.*, 14 : 840, 1957.

DISCUSSION

Le docteur Eugène Allard a utilisé le nozinan dans environ 150 cas, en l'associant à la prémédication et aux anesthésiques habituels. Il l'a employé la veille ou le matin de l'anesthésie comme préparatif, ou au cours de l'anesthésie dans le soluté comme potentialisateur. Les résultats ont été très satisfaisants. Il a provoqué un grand calme et de l'indifférence préopératoire et postopératoire, au point qu'on se demandait si l'opéré avait le souci de guérir. Aucun contrôle de laboratoire n'a été fait. Comme potentialisateur, aux doses qui ont été employées, il s'est montré moins efficace qu'on ne l'avait espéré. Du point de vue de l'analgésic, le nozinan s'est montré un bon adjuvant. Du point de vue de la résolution musculaire, il a fallu associer d'autres myorésolutifs. Les principaux troubles secondaires ont été de l'hypotension de 10 à 20 mm de mercure chez une grande partie des malades, plus marquée lors des déplacements en position latérale ou ventrale. L'injection intraveineuse rapide a provoqué de la tachycardie, mais ceci ne s'est pas présenté quand l'administration a été faite par voie buccale ou intramusculaire.

Le docteur Allard a évité d'employer le nozinan au cours des anesthésies rachidiennes parce qu'il ne voulait pas s'exposer à des chutes de tension comme le largactil en a provoqué.

Le docteur Jean Grandbois fait part des résultats qu'il a obtenus avec le nozinan en dermatologie dans quelques dizaines de cas qui présentaient des prurits assez intenses pour les empêcher de dormir. Dans ces cas, le nozinan s'est montré encore bien supérieur à l'association du largactil à un antihistaminique. Après une dose de 25 mg, au coucher, plusieurs malades se sont plaints de cauchemars au cours des deux ou trois premières nuits seulement. La variation individuelle des résultats est considérable, par exemple en ce qui concerne la somnolence.

Le docteur Paradis répond au docteur Allard, qu'il a employé le nozinan lors d'anesthésies rachidiennes continues et qu'il utilise pour toutes les interventions thoraciques. En omettant les barbituriques, l'association de nozinan n'a pas provoqué d'hypotension importante. La tension se stabilise autour de 90 mm de Hg. Presque toujours on a plutôt observé une bradycardie, la fréquence passant de 80 ou 90 à 60.

La majorité de ces opérés étaient des militaires athlètes et ils disaient toujours avoir bien dormi.

Au début, quatre cas ont présenté une pâleur marquée des muqueuses, sans chute de tension, ni accélération du pouls. Ce qui est le plus frappant, c'est le calme qu'on observe.

Au cours des analgésies obstétricales, il fallait garder deux gardes-malades pour surveiller l'agitation de la parturiente, mais avec le nozinan, nous n'avons besoin d'aucune surveillance à ce point de vue. La sédation est forte, mais ce n'est pas un anesthésique, ni un analgésique. Le nozinan renforce l'action des anesthésiques. Il permet aussi de diminuer de 80 pour cent l'usage des narcotiques.

Le docteur Jacques Houde demande si l'association du nozinan avec le fluothane n'a pas provoqué des chutes importantes de pression.

Le docteur Paradis dit qu'il s'y attendait au début, mais que dans cent anesthésies au fluotane, il n'a pas eu l'occasion de se servir de l'adrénaline qu'il avait préparée en cas de besoin.

INDICES DE GRAVITÉ DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE *

par

Rosaire ST-PIERRE, F.R.C.P. (C) ¹ et André PANNETON ²
de l'Hôpital Saint-Joseph, de Trois-Rivières

L'hypertension dite essentielle, qui atteint environ dix pour cent de la population, est la forme la plus fréquente d'hypertension artérielle. Il s'agit d'une affection primaire, liée à une augmentation de la résistance des parois artériolaires, soit par vasoconstriction intempestive et durable, soit par lésions pariétales évolutives. Les causes ou les facteurs initiaux de cette hypertonie vasculaire ne sont pas encore complètement élucidés, mais il serait pour le moins exagéré de considérer l'hypertension essentielle comme une mystérieuse inconnue dont on ne connaît essentiellement rien. A la faveur de nombreuses recherches et observations cliniques, des données capitales ont été acquises, dont voici les principales :

1° Son incidence familiale qui peut être confirmée dans environ 75 pour cent des cas ;

2° Sa plus grande incidence, et peut-être sa plus grande clémence pour la femme ;

3° Sa prédilection pour les obèses, les gens de la quarantaine, et certains types, tels que les hyperréactifs extériorisés ou intériorisés ;

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 13 novembre 1958.

1. Chef du Département de médecine et du Service de cardiologie.

2. Chef du Service d'ophtalmologie.

4° Sa longue durée d'une vingtaine d'années, sa lente évolution qui, après une phase bénigne de dix ans ou plus, peut conduire à des accidents graves ou mortels, soit cardiaques (75 pour cent des cas), soit cérébro-vasculaires et rénaux (20 pour cent des cas) ;

5° Les bienfaits d'une thérapeutique appropriée qui peut soulager la maladie, en retarder la progression et différer l'échéance des complications fatales, même dans la redoutable et rapidement évolutive forme maligne.

Comme toute maladie, l'hypertension artérielle ne peut être reconnue ou appréciée par un simple symptôme, en l'occurrence les niveaux tensionnels. Tout praticien fait l'expérience quotidienne de la trompeuse hypertension des sujets hyperréactifs dont l'émotion et la tension peuvent être accentuées par la solennité de la consultation, la gravité du juge médical et, peut-être aussi, par la perspective angoissante du coût des honoraires professionnels. Ces fausses hypertensions artérielles de « bureau », basées sur des instantanés extraordinaires de la vie, sont trop souvent des occasions de diagnostic prématuré, et de viables semences d'anxiété et de panique par la suite difficiles à déraciner. C'est pourquoi il nous semble impérieux d'aborder une hypertension artérielle dans l'optique d'une maladie multifocale, c'est-à-dire dans ses repercussions cardio-vasculaires et rénales.

Nous croyons que la méthode d'exploration, préconisée par le professeur Garfield Duncan, répond à ces exigences. Cette méthode consiste à estimer des indices de gravité dont chacun est gradé de 1 à 4, suivant son degré de sévérité. Ces indices de gravité sont les suivants :

1° *La valeur de la minima.*

2° *Les fluctuations de la minima.*

Ces deux premiers facteurs sont connus par le relevé de la pression à plusieurs reprises et à différents jours, au repos et sous l'influence d'un sédatif.

3° *Le degré d'hypertrophie cardiaque (H.V.G.) calculé d'après les données radiologiques et électro-cardiographiques.* La coexistence d'une cardiopathie coronarienne ou autre entre aussi en ligne de compte.

4° *La quantité d'albumine dans les urines.*

5° *La concentration de l'urée sanguine.*

TABLEAU I

*Gradation des indices de gravité de l'hypertension artérielle essentielle
(d'après la méthode de Duncan modifiée)*

INDICES	GRADES			
	1	2	3	4
Pression artérielle minima.....	96-110	111-125	126-140	141 et plus
Fluctuations de la pression minima.....	+++	++	+	0
Hypertrophie du cœur (ventricule gauche).....	5-10% +	11-20% ++	21-30% +++	31% et plus ++++
Albuminurie.....	traces ou +	++	+++	++++
Azotémie.....	Normale	21-30	31-40	41 et plus
P.S.P. (20 min.)*.....	31% et plus	21-30%	16-20%	10-15%
Fond de l'œil.....	I	II	III	IV
Tension artérielle rétinienne.....	45-55	56-65	66-75	76 et plus

* L'épreuve de Mosenthal ou le coefficient d'épuration plasmatique (*clearance*) de l'urée peuvent aussi être employés.

6° *La capacité d'excréter la pbénolsulfophtaléine (P.S.P.).* L'épreuve de Mosenthal ou le coefficient d'épuration plasmatique de l'urée (*clearance*) peuvent aussi être employés. Bien entendu, la présence d'une insuffisance rénale est comptée, particulièrement le niveau de la créatinémie en raison de sa signification pronostique.

7° *État du fond d'œil.* Grâce à l'ophtalmoscope qui rend possible l'examen direct des vaisseaux du fond de l'œil, cet examen prend une valeur indiscutable dans l'étude de l'hypertension artérielle.

Cet examen nous permet d'apprécier l'état des parois artérielles, les variations de leur calibre et les lésions qui apparaissent à la rétine. L'œdème, les exsudations et les hémorragies rétiniennees ne sont que les manifestations d'un trouble circulatoire profond. Il en est ainsi de l'œdème papillaire qui témoigne de la malignité de la maladie hypertensive.

Pris isolément, l'examen du fond d'œil est souvent difficile à interpréter. C'est en tenant compte des principaux éléments de la maladie

hypertensive que son interprétation prend une valeur réelle surtout du point de vue pronostic.

Dans notre étude, sur l'hypertension artérielle, nous avons adopté la classification classique du fond d'œil en grades I, II, III et IV. Cette classification présente certes les nombreuses imperfections inhérentes à toute classification rigide, mais nous la croyons satisfaisante et pratique dans le cadre de la méthode de Duncan. Elle nous permet d'établir une gradation qui peut être confrontée avec celle des autres éléments étudiés dans cette méthode. Nous basons cette gradation sur les principaux critères suivants :

Grade I : Rétrécissement des artérioles sans lésion pariétale. Il s'agit d'un rétrécissement spasmodique (angio-spasme). Augmentation du reflet des parois artérielles, premier signe d'une diminution de la transparence pariétale (début d'artériosclérose). Aucune lésion à la rétine.

Grade II : Rétrécissement artériolaire plus ou moins marqué, artères de calibre irrégulier, par endroits rétrécies. Parois vasculaires plus scléreuses. Signe de Gunn positif, c'est-à-dire l'écrasement d'une veine par une artère rigide à l'endroit où les deux vaisseaux s'entrecroisent. Assez souvent petits foyers de dégénérescence rétinienne.

Grade III : Augmentation des signes observés au grade II et apparition de foyers hémorragiques et d'exsudats sur le champ de la rétine. Œdème assez fréquent au pôle postérieur de la rétine.

Grade IV : Mêmes lésions ou accentuation des lésions observées au grade III et apparition d'un œdème de la papille. Rétrécissement artériel très marqué.

Il est bien entendu que nous excluons volontairement les rétinopathies consécutives aux glomérulo-néphrites aiguës et aux toxémies gravidiques qui n'entrent pas dans le cadre de cette étude.

8° *La tension artérielle rétinienne.* La mesure de la pression dans les vaisseaux rétiniens est aujourd'hui possible grâce à la découverte de l'ophtalmo-dynamomètre. Ce petit appareil a été inventé par le professeur Paul Bailliart, éminent ophtalmologiste français. Cette technique, très simple, s'appuie sur le même principe que la sphygmomano-

métrie humérale. Le manomètre est ici remplacé par le dynamomètre qui exerce une pression sur le globe oculaire jusqu'à l'obtention d'une pulsation de l'artère centrale de la rétine. Grâce à l'ophtalmoscope, il est possible d'observer directement cette pulsation. Dès qu'elle apparaît, il suffit de lire sur le dynamomètre le chiffre marqué sur la tige graduée. Nous connaissons ainsi, en grammes, les chiffres de la pesée nécessaire pour produire une pulsation de l'artère rétinienne. En pratique nous ne mesurons que la tension minima car la mesure de la tension maxima peut nécessiter une pression qui pourrait être mal supportée par le globe oculaire. Chez un sujet normal la tension minima de l'artère centrale de la rétine se chiffre approximativement à la moitié de la minima humérale. Elle varie donc entre 30 et 45 mm de Hg.

Considérant que l'artère centrale de la rétine fait en quelque sorte partie du réseau vasculaire cérébral, il est permis de croire que la pression de cette artère est sensiblement la même que celle des petites artères intracrâniennes. Les observations cliniques nous démontrent que les plus hauts chiffres de la tension artérielle rétinienne se rencontrent dans les encéphalopathies hypertensives.

Cet examen, d'exécution très simple, est parfois riche de renseignements. Nous avons cru utile de l'ajouter aux sept critères déjà énoncés dans la méthode de Duncan (tableau II).

TABLEAU II

*Gradation de la maladie hypertensive suivant l'indice de gravité
(d'après la méthode de Duncan modifiée)*

INDICE DE GRAVITÉ	GRADE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
1 - 7.....	Grade I (légère)
8 - 14.....	Grade II (moyenne)
15 - 21.....	Grade III (sévère)
22 - 32.....	Grade IV (maligne)

Les grades respectifs des indices de gravité sont ensuite additionnés ; le total obtenu donne l'index de gravité de la maladie hypertensive qui peut être ainsi classifiée suivant des normes établies (tableau II).

Cette méthode nous semble pratique et avantageuse à plusieurs points de vue ; elle est facile d'application ; elle est économique, puisqu'elle ne fait que grouper des examens qui sont habituellement demandés de routine. Par suite de l'à-propos clinique de ses critères, elle a une valeur analytique et synthétique fiable. En somme, elle fait un bilan individuel de la maladie hypertensive, permet d'en suivre la progression et de préciser les endroits les plus touchés ou les plus vulnérables. Il en résulte des déductions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques utiles au malade et au médecin. Enfin, elle constitue un document clinique qui pourra servir, non seulement à l'édification des accréditeurs, mais aussi à la formation et à la progression du clinicien, un des objectifs de l'hôpital universitaire.

Depuis environ trois ans, dans notre Service de cardiologie, nous avons suivi ce plan d'exploration de la maladie hypertensive essentielle. Le relevé de nos observations se poursuit et sera plus complètement rapporté plus tard. Nous continuons d'être frappés par la haute valeur significative de la mesure de la tension artérielle rétinienne (T.A.R.), qui nous a permis les observations suivantes :

1. En présence d'une forte élévation de la tension artérielle rétinienne, nous avons constaté que généralement la tension minima humérale n'a pu être abaissée sensiblement par la thérapeutique hypotensive ;

2. Nous croyons que les accidents cérébro-vasculaires sont à redouter en présence d'une élévation de la tension artérielle rétinienne au-dessus de 70 mm de Hg, même si cette élévation tensionnelle ne concorde pas avec les autres indices de gravité. Il s'agit souvent de malades souffrant d'encéphalopathie hypertensive et nous constatons que, dans ces cas, la maladie hypertensive se manifeste surtout au pôle cérébral. Quelques observations cliniques sont venues confirmer cette donnée. Nous nous gardons toutefois d'énoncer des conclusions prématurées. Il ne s'agit que de notions préliminaires que nous espérons pouvoir préciser avec l'étude d'un plus grand nombre de cas et avec le recul du temps.

DISCUSSION

Le docteur Richard Lessard fait remarquer qu'il y a des hypertensions qui peuvent être très bien tolérées durant 20 ans et des hypertensions malignes qui brûlent les étapes et où la survie n'est que de quelques mois. Il ne croit pas que l'hypertension soit plus fréquente chez l'homme, mais à chiffre égal elle est plus mal tolérée que chez la femme. Les hypertendus ne meurent pas, comme on pourrait le penser, presque tous d'hémorragie cérébrale. Ils meurent plutôt d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde. A peine 15 pour cent sont emportés par un accident vasculaire cérébral : ramollissement ou hémorragie.

Les trois symptômes cliniques qui nous ont toujours paru les meilleurs critères de la malignité de l'hypertension sont : a) hypertension minima qui dépasse 130 (140 nous paraît très optimiste) ; b) l'insuffisance rénale avec élévation du taux de l'urée sanguine ; c) les troubles du fond d'œil. Le docteur Lessard rappelle ses fréquentations, en compagnie du docteur Jean Lacerte, du Service du docteur Baillard, alors qu'ils venait de mettre au point son tonomètre qui était encore particulièrement discuté.

Le docteur Eustace Morin demande aux rapporteurs s'ils retrouvent souvent une discordance entre le chiffre de la tension de l'artère centrale de la rétine et celui de la tension minima au sphigmomanomètre.

Le docteur Panneton répond que cette dissociation est relativement fréquente surtout dans le sens de l'exagération de la tension de l'artère centrale rétinienne par rapport à la tension générale.

Le docteur Héon signale qu'une dissociation dans l'autre sens est un excellent signe d'insuffisance carotidienne, présage d'hémiplégie. Dans un symposium récent, la plupart des chercheurs ont rapporté que dans 75 pour cent de ces cas on avait observé un abaissement de la tension artérielle rétinienne de plus de dix mm de mercure.

Le docteur Panneton rapporte que Leriche dirigeait tous ses cas chez Baillard avant de pratiquer une sympathectomie pour éviter les accidents cérébraux. Quand la tension rétinienne était très basse par rapport à l'hypertension générale, il évitait de faire une sympathectomie lombaire.

LA CHIRURGIE CARDIAQUE A L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE QUÉBEC *

par

Joffre-A. GRAVEL, Maurice BEAULIEU et Jean-Paul DÉCHÈNE
de l'Hôpital Laval

Depuis l'organisation de l'Institut de cardiologie de Québec dans une aile de l'Hôpital Laval nous avons eu l'occasion de pratiquer trente-deux interventions cardiaques.

Le tableau I détaille ces 32 cas. Toutes ces interventions, sauf une, furent faites sans moyens spéciaux et sont pour la plupart de pratique cardiaque courante.

Ce tableau indique, comme d'ailleurs il fallait s'y attendre, la fréquence des rétrécissements mitraux, mais aussi le fait qu'il s'agit d'une lésion plus facilement curable par la chirurgie que les autres.

De ces 32 cas, dix étaient du sexe masculin et 22 du sexe féminin. Neuf de ces malades subirent un cathétérisme du cœur droit avant l'intervention.

La mortalité opératoire c'est-à-dire en dedans de 60 jours après l'opération, fut de un cas, ce qui donnerait un pourcentage de 3,1 pour cent. Il s'agissait d'un cas très particulier, dont nous reparlerons un peu plus loin.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 25 janvier 1959.

TABLEAU I
Compilation des cas opérés

NATURE DE L'INTERVENTION	NOMBRE DE CAS
Commissurotomie mitrale.....	17
Section du canal artériel.....	3
Ligature partielle du canal artériel.....	1
Coarctation de l'aorte et canal artériel.....	1
Coarctation de l'aorte.....	2
Péricardectomie.....	2
Péricardopexie et ligature partielle du sinus coronaire.....	1
Thoracotomie exploratrice, myxome de l'oreillette gauche...	1
Fistule aortico-pulmonaire.....	1
Ablation d'un corps étranger de l'oreillette droite.....	1
Ligature bilatérale de l'artère mammaire interne.....	1
Valvulotomie pulmonaire sous vision directe.....	1
Total.....	32

Les complications ne furent ni sérieuses, ni fréquentes. Le tableau II les indique. L'infection de la paroi fut guérie par le drainage et les antibiotiques. Le chylothorax ne nécessita que quelques aspirations de la cavité pleurale.

TABLEAU II

COMPLICATIONS	NOMBRE DE CAS
Infection de la paroi (staphylocoque doré).....	1
Chylothorax.....	1
Sécrétions bronchiques et aspiration.....	2
Dilatation gastrique et siphon.....	2
Arrêt cardiaque peropératoire (survie).....	1
Syndrome postcommissurotomie.....	2
Brûlures.....	1

Deux malades subirent une aspiration de leurs sécrétions bronchiques avant qu'ils ne présentent de l'atélectasie.

Deux cas présentèrent des dilatations gastriques. Lorsque nous disséquons le vague, comme dans l'intervention pour un canal artériel ou une coarctation de l'aorte, nous sommes plus exposés à rencontrer cette complication.

La présence de quelques hypertendus pulmonaires dans notre série, nous a appris à restreindre l'administration des liquides durant la période postopératoire immédiate. Avec ce régime les dilatations gastriques sont moins fréquentes.

Un seul cas présenta un arrêt cardiaque peropératoire quelques minutes après une fracture standard de la mitrale. Le cœur répondit très bien au massage. Possiblement à cause de la période d'hypotension, cette malade présenta des signes d'œdème cérébral avec obnubilation et hyperthermie. Toutefois, tout rentra dans l'ordre après quelques jours.

Le syndrome postcommissurotomie avec hyperthermie et arthralgie fut rencontré deux fois, mais céda à la médication.

La complication mentionnée comme brûlure peut paraître assez curieuse dans un rapport de chirurgie cardiaque. Il s'agit d'un enfant de 9 ans chez qui nous avons pratiqué l'hypothermie. Ceci nous permit d'interrompre la circulation assez longtemps pour pratiquer une valvulotomie pulmonaire sous vision directe. Les brûlures à la peau furent causées par la couverture chauffante. Il s'agit d'un mécanisme de coagulation des protéines hypersensibilisées par le froid.

Quoi qu'il en soit, le résultat fut excellent même si l'hospitalisation dut être prolongée.

La voie d'accès de ces lésions fut la thoracotomie gauche dans 28 cas, la sternotomie médiane dans trois cas et la thoracotomie droite dans un cas.

La sternotomie médiane nous sert très bien dans les cas de péri-cardectomie et elle peut aussi très bien être utilisée pour la correction des lésions du cœur droit.

Les pertes sanguines varièrent de 160 à 3 229 cm³. Le chiffre minimum représentant un cas de section de canal artériel et le chiffre

maximum celui d'une commissurotomie mitrale alors que se produisit une déchirure de l'oreillette gauche.

Les âges de nos malades varièrent de 2 ans à 61 ans.

Les rétrécissements mitraux :

Dans ce groupe il y avait trois hommes et 14 femmes.

La durée des symptômes graves allait de deux à 20 ans avec une moyenne de 7,1 ans.

Quatre malades, à l'exploration de la valvule mitrale, avant la valvulotomie, présentaient une légère régurgitation. La commissurotomie sembla augmenter une seule de ces insuffisances.

Chez les 13 autres malades, la commissurotomie provoqua une légère régurgitation chez trois d'entre eux.

Trois malades seulement subirent une fracture exclusivement digitale de leurs commissures, alors que quatorze malades subirent une commissurotomie instrumentale à l'aide du dilatateur mitral. L'anneau-couteau de Dogliotti fut employé une seule fois, avec beaucoup de satisfaction. Nous aimons avoir sur notre table divers instruments afin d'assurer une commissurotomie satisfaisante, quel que soit l'état anatomique rencontré.

Des 17 opérés, un seul avait une lésion associée, en l'occurrence une légère sténose aortique.

Les canaux artériels :

Nous avons opéré quatre cas de persistance du canal artériel.

Un seul ne présentait pas d'hypertension pulmonaire. Les trois autres avaient des pressions droites allant de 60 à 108 mm de mercure.

Comme il est dangereux de provoquer une insuffisance cardiaque aiguë chez ces hypertendus, il faut procéder avec précaution avant de sectionner le canal. Si les malades ont déjà fait de la cyanose, cet état indique souvent un renversement du *shunt* avec des pressions pulmonaires encore plus élevées que les pressions systémiques. Ces cas sont souvent considérés comme inopérables.

Afin d'éviter tout accident, voici comment nous procédons :

Le canal étant bien disséqué nous enregistrons d'abord la pression systémique en canulant l'artère mammaire interne. Puis une aiguille

est introduite dans l'artère pulmonaire et la pression pulmonaire est également inscrite. Un clamp vasculaire posé sur le canal l'obstrue complètement. Les pressions sont alors surveillées. Si la pression systémique monte et la pulmonaire descend, il n'y a pas de danger : le canal peut être sectionné.

Ce fut le cas chez trois de nos malades et le canal fut sectionné sans difficulté et sans complication.

Dans le quatrième cas, la pression pulmonaire qui, d'abord, s'était abaissée, s'éleva et, après mûre réflexion, il fut décidé de ne pas sectionner ce canal. A l'aide du ruban habituellement employé pour ligaturer les cordons ombilicaux, nous en pratiquâmes l'obturation incomplète. Malgré ceci la pression demeura autour de 60 mm de mercure dans l'artère pulmonaire. Nous avions espoir, par ce procédé, d'abord de permettre à la malade de survivre et ensuite d'obtenir une oblitération graduelle de son canal par un processus de fibrose.

Quoi qu'il en soit, trois mois après l'intervention, la malade était améliorée.

Les coarctations de l'aorte :

Deux cas ne présentaient rien de particulier, si ce n'est que l'un d'eux, âgé de 44 ans, avait avec une tension artérielle autour de 300 mm de Hg. Son aorte, à notre surprise, était souple et sans plaque athéromateuse.

Pour l'intervention, nous nous étions assurés de greffons immédiatement disponibles, comme il est prudent de le faire.

Le troisième cas présentait en plus un canal artériel. La cure chirurgicale n'en fut pas plus difficile. Ce malade fit déjà l'objet d'une présentation devant la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval.

Les péricardectomies :

Deux cas furent opérés pour péricardite constrictive.

Le premier cas était celui d'une femme de 27 ans, atteinte de symptômes suggestifs de péricardite constrictive ; gros foie, ascite, etc.

Les radiographies ordinaires n'apportaient que peu d'informations. La kymographie suggérait la péricardite ainsi que les tomographies de profil.

Le diagnostic fut établi de façon certaine par le cathétérisme cardiaque.

Le deuxième cas était celui d'une femme de 36 ans malade depuis deux ans qui présentait de l'œdème et de l'ascite. Elle avait même eu une biopsie du foie.

La kymographie et la tomographie suggéraient le diagnostic de péricardite constrictive. Le cathétérisme cardiaque le confirma. Il existait une élévation de la pression diastolique du ventricule droit, surtout marquée en fin de diastole.

Ces deux cas furent opérés avec succès.

Les revascularisations du myocarde :

Une première malade subit une ligature bilatérale de l'artère mammaire interne, pour sclérose coronarienne et angine. Cette intervention a l'avantage d'être minime et d'exercer un effet psychologique favorable.

Un second malade subit une péricardopexie et une ligature partielle du sinus coronaire.

Voici une des opérations de Claude Beck. Cette intervention est basée sur des recherches précises effectuées au cours de 25 années de travail chez près de 1 000 animaux. Elle est basée sur une nouvelle conception physiologique de l'oxygénation du myocarde. Nous regrettons de ne pas avoir l'occasion de la pratiquer plus souvent, car elle pourrait être utile à un grand nombre.

Notre patient âgé de 59 ans, se trouva grandement amélioré. Revu 18 mois après son opération, il se portait bien, n'avait plus de douleurs angineuses et ne prenait plus de nitroglycérine.

Les thoracotomies exploratrices :

Le premier cas est celui d'une femme de 54 ans, présentée pour rétrécissement mitral et acceptée pour commissurotomie. A l'exploration nous portions le diagnostic de myxome de l'oreillette gauche : aucune manœuvre d'extirpation ne fut tentée.

La plupart des cas chez qui l'on tenta l'opération décédèrent sur la table. Notre malade décéda deux heures plus tard à la salle de réveil. Nous avions espéré pouvoir intervenir plus tard à l'aide du cœur artificiel.

Le deuxième cas est celui d'un jeune homme de 15 ans qui fut présenté pour une persistance du canal artériel. Il avait subi un cathétérisme cardiaque et la pression du ventricule droit était de 85 mm de mercure.

Après une thoracotomie gauche, la région du canal est disséquée sans qu'on puisse en trouver. Alors, en avant de la base des gros vaisseaux, nous découvrons une large fistule. Notre voie d'abord ne permettant pas d'exposer cette fistule sans danger, il est décidé de refermer et de recommencer plus tard par la voie antérieure et en ayant le cœur-poumon artificiel disponible. A l'occasion, ces fistules commencent à l'intérieur des ventricules par un défaut du septum qui se propage vers le haut. Un tel état anatomique ne peut pas facilement être réparé au cours d'une intervention à cœur fermé.

L'ablation d'un corps étranger :

Après une intervention chirurgicale subie dans un autre hôpital, un tube de polythène est installé dans une veine du pli du coude droit d'une femme de 48 ans. A un certain moment il disparaît dans la circulation, nous le retrouvons sans difficulté dans l'oreillette droite.

La valvulotomie pulmonaire sous vision directe :

Il s'agit d'un garçon de 9 ans.

La cathétérisme cardiaque révèle une pression de 208 mm de mercure dans le ventricule droit et de 11 mm dans l'artère pulmonaire.

Nous décidons de pratiquer une valvulotomie sous vision directe. L'hypothermie est employée et l'enfant est réfrigéré au moyen de vessies contenant de la glace.

Une sternotomie médiane est pratiquée. On trouve un gros ventricule droit et l'on peut facilement palper la valvule pulmonaire à travers la paroi de l'artère. Les veines caves sont *clampées* alors que la température est à 30°. Au bout de 30 secondes l'artère pulmonaire est ouverte, la valvule saisie et ouverte aux ciseaux. L'artère pulmonaire est refermée et la circulation rétablie.

Les suites opératoires sont normales, sauf pour les brûlures dont il a été fait mention plus haut.

ANESTHÉSIE

Voici maintenant quelques informations concernant le mode d'anesthésie employée dans 32 cas de chirurgie cardiaque, qui font l'objet de cette communication.

Prémédication :

a) *Chez l'adulte.* Un hypnotique (barbiturique ou synthétique) est associé au phénergan, la veille au coucher. Du pacatal, de la morphine et de la scopolamine sont administrés le matin même de l'opération. Dans quelques cas seulement l'atropine a remplacé la scopolamine.

b) *Chez l'enfant.* Nous utilisons le nembutal rectal, la veille, au coucher ; la morphine et la scopolamine ou l'atropine, le matin de l'opération.

Comme on peut le constater, nous avons utilisé une prémédication plutôt forte. Les cardiaques sont en général des anxieux qui ont besoin d'être calmés de leur anxiété. De plus, cette prémédication a facilité une anesthésie d'Artusio dans la plupart des cas.

L'induction de l'anesthésie dans la plupart des cas rapportés a été faite au pentothal chez l'adulte et au protoxyde d'azote-oxygène-fluothane-éther chez l'enfant. Il y a cependant quelques exceptions où nous avons utilisé le contraire, soit le pentothal chez l'enfant, le protoxyde d'azote-oxygène-fluothane-éther chez l'adulte.

Un curarisant fugace, la succinylcholine, a été donnée au besoin en une seule injection.

L'intubation endotrachéale a été pratiquée dans tous les cas, tant chez l'adulte que chez l'enfant à l'aide d'une sonde Portex à ballonnet dont la manchette a été insufflée, chez l'adulte, tandis que chez l'enfant un tampon oro-pharyngé remplaçait l'insufflation pour éviter l'œdème laryngé, toujours facile chez les petits.

Comme l'indique le tableau III, tant chez l'adulte que chez l'enfant, l'anesthésie a été maintenue au protoxyde d'azote-oxygène dans six cas, auquel nous avons ajouté de l'éther dans 16 cas et du fluothane-éther dans dix cas.

La curarisation a été employée au besoin ; chez l'adulte ce fut la succinylcholine en perfusion veineuse et chez l'enfant le flaxédil en doses fractionnées.

TABLEAU III

Anesthésies utilisées au cours des interventions

PRÉMÉDICATION	INDUCTION	INTUBATION
26 cas adultes (plus de 15 ans)		
Hypnotique et phénergan Pacatal Morphine et scopolamine ou atropine	Pentothal et curare	Portex et manchette
6 cas enfants (moins de 15 ans)		
Nembutal rectal Morphine et scopolamine ou atropine	O ₂ et N ₂ O et Fluothane-éther	Portex Tampon

L'hypothermie provoquée a été pratiquée dans un cas avec des sacs de glace et à l'aide de l'appareil Thermo-Rite.

Enfin il est à noter que nous n'avons observé aucun incident anesthésique proprement dit chez ces 32 malades, si ce n'est peut-être les brûlures produites chez le petit malade, lors du réchauffement.

TABLEAU IV

Entretien de l'anesthésie chez les enfants et chez les adultes

	NOMBRE DE CAS
A. O ₂ et N ₂ O.....	6
B. O ₂ et N ₂ O et éther.....	16
C. O ₂ et N ₂ O et fluothane-éther.....	10
	32

N. B. — Curarisation employée au besoin.

Le réveil des malades a été sans incident, sauf dans un cas d'arrêt cardiaque réanimé en cours d'intervention où le réveil fut plus lent. Dans les suites opératoires immédiates, les malades sont gardés à la salle de réveil pendant quelques heures et dans la plupart des cas ils sont placés sous la tente d'oxygène qui leur procure une humidification et une température appropriées en même temps qu'une oxygénation excellente et inoffensive.

En résumé, nous avons présenté, les efforts de notre groupe dans le domaine de la chirurgie cardiaque. Nous avons bon espoir que notre prochain travail pourra porter sur l'emploi du cœur artificiel chez l'homme.

DISCUSSION

Le docteur Guy Drouin signale que ses collaborateurs du Service médical et lui-même sont satisfaits des résultats obtenus par les méthodes chirurgicales et anesthésiques qui ont été employées chez ces 32 opérés. Il limite ses remarques aux 17 cas de sténose mitrale.

Les résultats ont été classés de la manière suivante :

a) Huit cas (cinq dans la vingtaine, deux de 31 ans et un de 46 ans) ont obtenu des résultats excellents. Ils ont repris leur occupation habituelle de deux à six mois après l'intervention et mènent une vie normale.

b) Trois cas ont obtenu de bons résultats : l'amélioration est limitée par un syndrome postcommissurotomique, par une insuffisance mitrale postopératoire ou par la persistance de dyspnée à l'effort moyen avec orthopnée.

c) Dans un cas le résultat fut médiocre. Il s'agit d'une femme opérée à 61 ans, après 30 ans de troubles circulatoires. Chez elle, l'œdème pulmonaire est disparu. Elle est bien par périodes de huit à dix jours et elle fait de la fibrillation auriculaire. Elle se considère quand même comme améliorée de 50 pour cent.

d) Nous déplorons un décès : une femme de 46 ans, opérée pour sténose sous-valvulaire morte d'œdème aigu du poumon, quatre mois après l'intervention.

e) Enfin, quatre cas ne sont pas classés : deux à cause d'une affection associée (dans un cas une pleurésie droite est survenue trois mois après l'opération, dans l'autre, l'association d'une arthrite rhumatoïde ne permet pas de faire une juste évaluation).

Un cas n'a pas été revu.

Un autre n'a été opéré que le 12 décembre 1958. C'est un garçon de 19 ans qui présentait une insuffisance mitrale concomitante et qui dut être opéré d'urgence après une hémoptysie très importante.

L'âge des opérés s'étalait de 19 à 61 ans. Sept d'entre eux étaient dans la vingtaine, quatre dans la trentaine et quatre dans la quarantaine. C'est-à-dire que huit avaient moins de 30 ans et que neuf étaient plus âgés.

Trois patients étaient des hommes (deux célibataires et un marié), quatorze étaient des femmes (six célibataires et huit mariées). Chez ces dernières, trois ont eu des grossesses et l'une d'entre elles a été enceinte huit fois.

On a pu retrouver une histoire caractéristique de rhumatisme articulaire aigu ou de chorée dans huit cas et, en général, les premiers symptômes sont apparus vers l'âge de dix ans. D'autre part, les troubles cardiaques ont duré de six à 30 ans (12 ans en moyenne) avant l'opération.

La fibrillation auriculaire a été notée huit fois : trois fois avant l'opération et ces sujets sont partis avec un rythme régulier ; cinq fois après l'opération : deux se sont régularisés spontanément et les trois autres cas ont répondu au traitement par la quinidine. Cependant, dans le cas de la malade de 61 ans, la fibrillation persiste.

**GREFFES ÉPIDERMIQUES
APRÈS EXCISION COMPLÈTE DE L'ULCÈRE
DANS LE TRAITEMENT
DES ULCÈRES VARIQUEUX POSTPHLÉBITIQUES ***

par

Paul AUGER

assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôpital du Saint-Sacrement

L'ulcère variqueux postphlébitique est trop souvent considéré comme un mal incurable que le patient, ou plutôt la patiente, puisqu'il s'agit de femmes dans la majorité des cas, devra endurer pendant de nombreuses années sinon pendant le reste de ses jours.

PHYSIOPATHOLOGIE

Il semble que les échecs, tant médicaux que chirurgicaux, soient dus pour une bonne part à un manque de compréhension de la physiopathologie de l'ulcère postphlébitique.

On sait depuis quelques années déjà, grâce à la veinographie (8), que quelques mois après une phlébite, les veines profondes et les veines communicantes se recanalisent. Cependant les processus pathologiques ayant atteint les valvules de ces veines, celles-ci deviennent insuffisantes

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 22 avril 1959.

(5) et il se produit une stase et une hypertension veineuse supérieure à la pression osmotique colloïdale intracapillaire (2) ; il s'ensuit de l'œdème, des troubles trophiques et, enfin, l'ulcération.

En effet, il y a peu d'ulcère, même postphlébitique, qui ne guérisse avec le repos au lit et un traitement local approprié ; mais dès que l'individu reprend la position verticale, c'est la récurrence.

La chirurgie de l'ulcère postphlébitique devra donc viser à supprimer cette stase et cette hypertension veineuse et pour ce, elle devra être extensive et aussi complète que possible afin de procurer une guérison définitive et permettre une vie à peu près normale.

INDICATIONS

L'expérience a démontré l'insuffisance de la simple ligature de la crosse de la saphène interne dans l'ulcère postphlébitique. La ligature de la crosse de la saphène associée au *stripping* complet, c'est-à-dire allant de l'aîne à la cheville en passant sous l'ulcère, donne de bons résultats dans les cas suivants : quand l'ulcère est petit et siège sur le trajet de la saphène interne ; quand les troubles trophiques sont assez limités et quand l'ulcère a tendance à guérir facilement avec le repos au lit.

Cependant, il y a de nombreux cas où l'ulcère assez étendu en surface et en profondeur est entouré de troubles trophiques très marqués occupant parfois tout le tiers inférieur de la jambe et ayant peu tendance à guérir même avec le repos prolongé au lit et un traitement local approprié.

C'est dans ces cas, et dans les cas à récurrences multiples, qu'il faut ajouter à la ligature et au *stripping* soit la ligature des veines communicantes comme nous l'avons déjà préconisé dans une publication antérieure (2), soit l'excision complète de l'ulcère suivie d'une greffe épidermique, soit les deux associés.

Le choix du procédé approprié variant avec chaque cas individuel, c'est en se basant sur l'histoire antérieure et de l'examen clinique que le chirurgien devra opter pour telle ou telle technique.

Souvent le patient affirmera n'avoir jamais fait de phlébite, alors que le clinicien averti pourra, à l'examen, déterminer par l'œdème, l'infiltration des tissus, l'étendue des troubles trophiques, la douleur et l'aspect de l'ulcère, si l'individu a déjà fait une phlébite ou non.

En effet, il faut se rappeler que pour bien des gens le mot phlébite ne correspond qu'à la *phlegmentia alba dolens*.

TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Dès le début de l'opération, la greffe est prélevée au dermatome, généralement à la face antérieure de la cuisse du membre opéré et suffisamment grande pour couvrir l'excision projetée ; la greffe est alors mise de côté dans du soluté physiologique et la région du prélèvement est isolée afin d'éviter toute contamination de la surface cruentée.

Si le patient n'a pas déjà eu une ligature de la crosse de la saphène et un *stripping*, il faut commencer par ce temps opératoire primordial.

Puis on fait au bistouri l'excision large de l'ulcère, incluant les tissus infiltrés et scléreux environnants jusqu'à l'aponévrose musculaire. Ceci est essentiel : il faut enlever en superficie et en profondeur tous les tissus infiltrés abritant de nombreuses collatérales et communicantes. Souvent on trouve trois ou cinq communicantes sous l'ulcère et cinq ou six grosses collatérales dans le tissu fibreux au pourtour de l'ulcère.

Si possible, il faut exciser tous les tissus atteints de troubles trophiques jusqu'à l'aponévrose. La pièce prélevée pourra parfois mesurer 10×25 cm, et plus, en surface et de un et demi à trois centimètres en profondeur.

S'il existe, plus haut, d'autres communicantes importantes, il faut alors les ligaturer selon la technique de Linton (5). Puis la greffe épidermique est appliquée et fixée par quelques points à la soie 0000 et on peut appliquer un bon pansement compressif qui ne sera changé qu'au bout de huit jours. Seuls les bandages élastiques usuels pourront être changés plus tôt. Dès le lendemain, le patient peut se lever, mais il ne devra se porter sur sa jambe que le troisième jour.

AVANTAGES

L'excision de l'ulcère accompagnée d'une greffe épidermique offre de nombreux avantages :

1° Il est inutile d'essayer de guérir l'ulcère avant l'opération puisqu'on l'excise ; il suffit de vaincre l'infection si elle existe. On peut donc ainsi raccourcir le séjour à l'hôpital avant l'opération.

2° La greffe permet une excision très large de l'ulcère et des tissus infiltrés environnants et par le fait même permet d'atteindre toutes les communicantes et les collatérales périphériques qui viennent nourrir l'ulcère et provoquer la stase. Ces communicantes et ces collatérales échappent en partie au *stripping*.

3° L'application immédiate d'une greffe épidermique raccourcit le temps d'hospitalisation et évite au patient une seconde opération. La dépression laissée par l'excision profonde de l'ulcère se comblera d'elle-même en quelques semaines par la prolifération du tissu conjonctivo-adipeux périphérique.

CONTRE-INDICATIONS

Si l'ulcère est infecté, il faut vaincre l'infection avant l'intervention, surtout si le *stripping* doit se faire en même temps.

Après une phlébite, il faut attendre au moins un an pour toute opération, car c'est le temps que prennent les vaisseaux pour se recanaliser.

La seule contre-indication permanente est la présence de troubles artériels. Ici, le grand principe de la chirurgie des membres, trop souvent négligé et oublié, s'applique : « ne jamais inciser en bas du genoux s'il n'y a pas d'artère palpable au pied ».

COMPLICATIONS

Les seules complications signalées sont l'infection ou la nécrose partielle de la greffe. En effet, il arrive quelquefois, au pourtour de la greffe surtout, qu'une partie de celle-ci se nécrose mais rapidement l'épithélium se charge de recouvrir cette surface par seconde intention. Quand il s'agit de nécrose importante, c'est que la vascularisation de l'aponévrose musculaire mise à nue par l'excision des tissus était insuffisante. Il faut alors attendre avant de refaire une greffe que les bourgeons charnus soient apparus.

OBSERVATIONS

Quatorze cas ont été traités par cette technique depuis deux ans et demi. Nous avons exclu tous les cas opérés depuis six mois à cause du

manque de recul pour apprécier les résultats. De ces quatorze cas, douze ont été guéris définitivement. Deux cas ont fait une nécrose importante de leur greffe. L'un a refusé une autre greffe et nous l'avons perdu de vue ; l'autre avait une infection très tenace, qui a nécessité de nombreux pansements pendant plusieurs mois ; il est guéri maintenant. Enfin, nous avons eu un cas de récurrence au niveau de la greffe. Parmi les 12 cas que nous considérons guéris, trois ont eu une autre grossesse sans récurrence de la même jambe sans atteinte ni trouble au niveau de la greffe située à la face interne.

Résumons brièvement deux de ces cas :

Premier cas :

M^{me} R., mère de neuf enfants a fait deux phlébites *postpartum* à la jambe gauche et une à la jambe droite. Elle présente depuis 1947 un ulcère à la face interne de la cheville droite. En février 1949, elle subit une ligature de la crosse de la saphène interne droite. Son ulcère guérit, mais récidive peu de temps après. Au mois d'août 1955, elle subit une autre intervention : un *stripping*, mais sans résultat. Elle vient nous consulter au début de 1957. Son ulcère assez petit, à la cheville droite, est si douloureux qu'on ne peut même pas y toucher. Après quelques mois de traitement local sans résultat, elle est hospitalisée en juin 1957. Nous pratiquons alors l'excision de l'ulcère avec ligature des nombreuses communicantes et collatérales locales, et appliquons une greffe épidermique de 5 × 8 cm. La patiente quitte l'hôpital trois semaines après l'intervention. Nous l'avons revue à intervalles réguliers : elle a repris son travail ordinaire et son ulcère n'a pas récidivé depuis près de deux ans.

Deuxième cas :

M^{me} G., 48 ans, mère de huit enfants, a fait une phlébite à l'âge de 24 ans à la suite de son premier accouchement. Elle présente, depuis 13 ans, un ulcère variqueux postphlébitique à la face interne de la cheville gauche. Cet ulcère guérit si elle garde le lit mais récidive dès qu'elle se remet à sa tâche de ménagère. A l'été 1956, elle subit une ligature de la crosse de la saphène gauche sans résultat appréciable. A l'automne de la

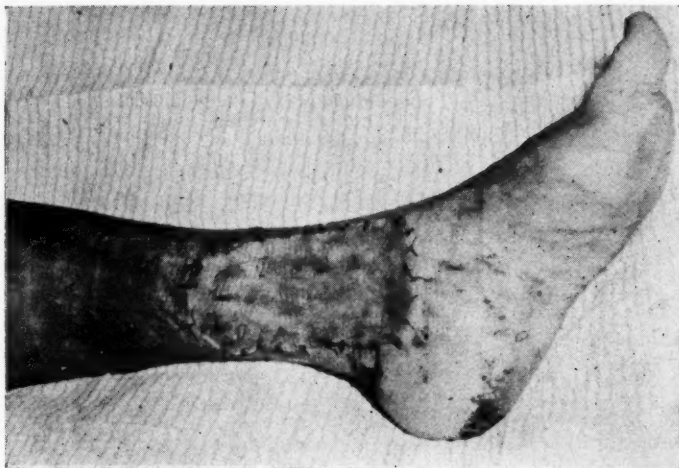


Figure 2. — Dix jours après l'opération (oct. 1958).



Figure 1. — Ulcère variqueux postphlébitique de la cheville gauche, chez une femme de 48 ans (sept. 1958).



Figure 4. — Six mois après l'opération (avril 1959).



Figure 3. — Dix-huit jours après l'opération (oct. 1958).

même année, dans une autre institution, on lui fait des ligatures étagées de ses varices et une greffe sans excision de l'ulcère. Elle guérit mais une semaine après son retour chez elle, la greffe tombe.

Durant l'été 1958, elle est hospitalisée pendant 30 jours ; son ulcère guérit mais trois jours après son retour à la maison l'ulcère coule de nouveau. Quand elle nous est référée, en septembre 1958, elle est à peu près incapable de marcher et prend de huit à seize Levodemorane par jour pour pouvoir supporter les douleurs au niveau de l'ulcère (figure 1). Le 27 septembre 1958, nous pratiquons un *stripping* de la saphène interne gauche, avec une excision large de l'ulcère et appliquons greffe épidermique d'environ 7×12 cm. Elle quitte l'hôpital guérie, 15 jours après l'opération. Nous l'avons revue à plusieurs reprises dont une dernière fois le 3 avril 1959, soit sept mois après l'opération. Elle est toujours guérie, n'a plus de douleur et peut vaquer à ses occupations ordinaires (figures 2, 3 et 4).

RÉSUMÉ

Nous avons présenté une technique d'excision large des ulcères variqueux postphlébitiques avec greffe épidermique immédiate. Les avantages en sont nombreux : cette opération permet d'atteindre toutes les veines communicantes et collatérales directement en rapport avec l'ulcération et les troubles trophiques et d'éliminer le tissu infiltré au pourtour de l'ulcère, source d'infection et de lymphangite qui retarde souvent la guérison. Une seule opération pour le patient et une hospitalisation raccourcie de beaucoup vu qu'il est inutile de guérir l'ulcère avant d'intervenir. Enfin, la greffe épidermique immédiate, associée à la ligature et au *stripping* de la saphène interne et parfois à la ligature des veines communicantes au-dessus des troubles trophiques, nous a permis d'obtenir une guérison de l'ulcère dans douze des quatorze cas traités avec un retour à une vie à peu près normale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLOFF, GRENIER, J., et HOLLENDER, L., Quelques résultats du traitement des ulcères variqueux géants par greffes dermo-épidermiques, *Bull. Soc. fr. derm. syph.*, 64 : 80-81, 1957.

2. AUGER, P., Ligature des veines communicantes dans le traitement des ulcères variqueux postphlébitiques, *Laval méd.*, **20** : 917, (sept.) 1955.
3. COCKETT, F. B., The pathology and treatment of venous ulcers of the leg, *Brit. J. Surg.*, **43** : 260-278, 1955-56.
4. DUBOIS, P., et COLOMB, L., Résultats rapides et solides des greffes en pastilles sur les vastes ulcères de la jambe, *Bull. Soc. fr. dermatol. syphil.*, **63** : 264-265, 1957.
5. LINTON, R. R., Modern concepts in the treatment of the postphlebotic syndrome with ulceration of the lower extremity, *Angiology*, **3** : 431, 1952.
6. MURRAY, J. E., et CANNON, Skin grafts for chronic wounds of the lower extremity, *J.A.M.A.*, **161** : 1642-1465, 1956.
7. ROBERTSON, H. F., Appraisal of causes and treatment of venous ulcers of the leg, *Can. M. A. J.*, **75** : 429-432, 1956.
8. SCHUMACKER, H. B., MOORE, T. C., et CAMPBELL, J. A., Functional venography of the lower extremities, *Surg., Gyn. & Obst.*, **98** : 257, 1954.
9. TOURNAY, R., et MARMASSE, J., Le problème des indications opératoires dans le traitement des ulcères de jambes, *Sem. hôp. Paris*, **32** : 3243-3251, 1956.

DISCUSSION

Le docteur Amyot Jolicœur est heureux de voir qu'on a enfin décidé de recourir à la greffe qui a été si longtemps délaissée. Celle-ci peut se faire à trois niveaux : soit sur le tissu de granulation, ce qui n'est pas scientifique, mais peut quand même réussir dans les cas simples ; soit sur ou sous l'aponévrose. L'opération de Condoléon, sous-aponévrotique, permet l'accolement de la greffe aux muscles.

Avant de décider du traitement, il faut considérer que les ulcères variqueux sont parfois difficiles à diagnostiquer des ulcères avec périostite ou ostéite, des ulcères tuberculeux, syphilitiques, des ulcères d'origine artérielle ou infectieuse. Dans les cas d'excision pour ulcère avec une lésion pathologique associée, il y a lieu de penser à une greffe pédiculée.

Le docteur Auger répond que le plus souvent les greffes faites sur le tissu de granulation, sans excision ne tiennent pas.

Quand on fait la greffe sur l'aponévrose l'œdème peut durer longtemps. Si on enlève l'aponévrose, ce qui est indiqué dans certains cas, on reste avec une dépression permanente et on peut rester avec une adhérence tendineuse ou une hernie musculaire. Dans l'ensemble, la greffe susaponévrotique semble préférable.

Le docteur Gilles Marceau ajoute que l'étendue de l'excision dépend de la qualité des tissus ; si l'infection atteint l'aponévrose, il faut l'enlever pour se rendre jusqu'en tissu sain.

Le docteur Euchariste Samson précise qu'en surface il faut enlever la peau jusqu'à l'endroit où les lymphatiques sont perméables, ce dont on peut se rendre compte en faisant des injections intradermiques de bleu de méthylène. Plus souvent, il enlève l'aponévrose et plusieurs de ses cas n'ont pas eu de récurrence depuis dix à douze ans qu'ils ont été opérés.

LA GRISÉOFULVINE DANS LES MYCOSES SUPERFICIELLES * †

(Rapport préliminaire)

par

Jean GRANDBOIS,¹ F.R.C.P. (C) et André POTVIN²

de l'Hôtel-Dieu de Québec

La griséofulvine a été isolée d'une culture de *Penicillium griseofulvum* Dierckx pour la première fois, en 1939, par Oxford, Raistrick et Simonart (12). Six ans plus tard, en 1946, une substance, qui possédait la même activité que la griséofulvine, était isolée d'espèces différentes de pénicillium, par Brian et ses collaborateurs (1). Elle fut désignée sous le nom de *curling factor* à cause de son action spéciale sur le mycélium.

Grove et McGovern (10) prouvèrent d'une façon définitive l'identité d'action de la griséofulvine et de la substance qui provoquait le *curling factor*.

La structure chimique de la griséofulvine fut démontrée par plusieurs auteurs (8 et 9). Elle fut d'abord employée en agriculture pour maîtriser des infections mycosiques de certaines plantes, dont la laitue

* Ce travail a été rendu possible grâce à un octroi du Comité de recherches médicales de l'Hôtel-Dieu de Québec.

† La griséofulvine (Grisovin) nous a été gracieusement fournie par les Laboratoires Unik, distributeurs des produits Glaxo-Allenbury dans la province de Québec.

1. Professeur agrégé, assistant dans le Service de dermatologie.
2. Assistant dans le Service des laboratoires (bactériologie).

(2). Plus tard son activité antifongique fut démontrée dans le traitement de veaux infectés (11).

Le travail de Gentles (5), publié en août 1958, à l'effet que la griséofulvine, administrée par voie orale à des cobayes, pouvait juguler des infections mycosiques dues au *Trichophyton mentagrophytes* et au *Microsporon canis* entraîna des chercheurs à employer la griséofulvine chez l'homme.

Les premières expériences cliniques de Williams et de ses collaborateurs (16), en Angleterre, de Riehl (15), en Autriche et de Blank et Roth (4) aux États-Unis, démontrèrent la valeur de la griséofulvine dans une grande variété de mycoses superficielles, et aussi son peu de toxicité, à des doses de un à deux grammes par jour.

Cet antibiotique, qui est employé par voie orale, a été retrouvé dans les cheveux ainsi que dans les poils de cobayes. La kératine, imprégnée de griséofulvine, constituerait une barrière physiologique.

Paget et Walpole (13) produisirent, chez des rats, des arrêts temporaires des mitoses de la moelle osseuse et aussi des arrêts de la spermatogénèse avec des doses de 200 milligrammes de griséofulvine par kilogramme de poids, par voie intraveineuse et intrapéritonéale. Cependant cette dose est de huit à dix fois plus élevée que celle qui est recommandée chez l'homme et, dans ces expériences, la griséofulvine ne fut pas administrée par voie orale.

Au Canada, Birt (3), Wrong (17), Flint (6) et leurs collaborateurs rapportaient récemment leurs expériences personnelles dans le traitement par la griséofulvine de vingt-six patients atteints de mycoses superficielles variées. Les résultats qu'ils ont obtenus démontrent l'efficacité de cet antibiotique et son peu de toxicité.

La griséofulvine, d'après les auteurs déjà mentionnés, serait active dans les mycoses superficielles, causées par les différentes variétés de trichophyton, de microsporon et aussi par l'épidermophyton. Cependant son activité serait nulle dans le *pityriasis versicolor* (*Microsporon furfur*), dans les moniliases (*Candida albicans*) et dans les mycoses profondes. Ces dernières, en particulier la blastomycose nord-américaine, possède déjà une thérapeutique efficace (7), tandis que les moniliases réagissent bien au « nystatin ».

Les premiers rapports favorables, publiés sur la griséofulvine, nous ont incités à en tenter l'essai. Depuis mai 1959, nous avons traité onze cas de mycoses superficielles. De ce nombre, six étaient atteints de teigne (tableau I), quatre souffraient d'épidermophytie interdigitale et plantaire. Un autre patient présentait une onychomycose. Les cinq patients adultes reçurent un gramme de griséofulvine par jour, tandis que chez les enfants la dose varia entre 250 milligrammes et un gramme. Aucun de ces patients ne présenta de symptôme toxique.



Figure 1. — Premier Cas. Teigne à *M. canis* chez un garçon de douze ans.

Premier cas :

Un garçon de 12 ans, présentait depuis un mois, à la région occipitale médiane, une plaque ronde recouverte de squames grisâtres, dans laquelle les cheveux étaient cassés très courts (figure 1). Un examen à la lampe de Wood met en évidence une fluorescence verte des cheveux de la plaque. Un examen mycologique dénote qu'il s'agit d'une teigne, dont l'agent causal est identifié comme un *Microsporon canis*.

Le 16 mai 1959, le traitement par la griséofulvine est commencé à raison de 500 mg par jour. Chaque semaine l'enfant est soumis à des examens cliniques et de laboratoire. Le 30 mai, soit quinze jours après le début du traitement, les cheveux malades ont un aspect blanchâtre et il y a absence de fluorescence. Le 13 juin, la plaque est plus petite

TABEAU I
Résultats obtenus dans six cas de teignes traitées par la griséofulvine

CAS N°	AGE	SEXE	RÉGION ATTEINTE	AGENT CAUSAL	DURÉE DE LA MALADIE (en semaines)	DOSE QUOTIDIENNE en mg (par jour)	DURÉE DU TRAITEMENT (en semaines)	GUÉRISON CLINIQUE ET DE LABORATOIRE (en semaines)
1.....	12	M	Cuir chevelu	<i>M. canis</i>	4	500	10,5	8
2.....	6	M	Cuir chevelu et peau glabre	<i>M. canis</i>	6	375 (34 j) 500 (41 j)	10,5	7 (cuir chevelu) 2 (peau glabre)
3.....	4	M	Cuir chevelu et peau glabre	<i>M. canis</i>	5	250 (24 j) 500 (7 j) 750 (15 j) 1 000 (44 j)	14,2	10,5 (cuir chevelu) 2 (peau glabre)
4.....	13	M	Cuir chevelu (Kérion)	Non identifié	8	750 (13 j) 500 (48 j)	8,7	10 Guérison clinique
5.....	4	M	Cuir chevelu	<i>M. canis</i>	4	500 (7 j) 750 (42 j)	7	7 Guérison clinique (pas de cultures de contrôle)
6.....	7	M	Cuir chevelu	<i>M. canis</i>	3	1 000 (28 j)	4 (encore sous traitement)	4 Amélioration clinique. Fluorescence diminuée. Cultures positives.

(figure 2) et le 20 du même mois la teigne est considérée comme cliniquement guérie. Cependant la culture hebdomadaire ne devient négative que le 10 juillet. La griséofulvine est continuée jusqu'au 30 juillet.



Figure 2. — Premier Cas. Évolution de la lésion après quatre semaines de traitement.

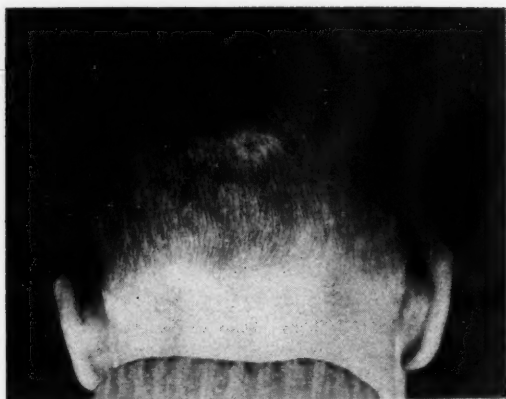


Figure 3. — Premier cas. Guérison clinique avec culture négative après cinquante-six jours de traitement.

La griséofulvine a donc permis d'obtenir la guérison de cet enfant (figure 3) en cinquante-six jours et cela sans aucun symptôme de toxicité. La dose totale donnée a été de trente-sept grammes.

Deuxième cas :

Un garçon de 6 ans, frère du précédent, présente depuis un mois et demi trois plaques squameuses d'alopécie à la région occipitale. Il y a fluorescence à la lampe de Wood et la culture montre qu'ils s'agit d'une teigne due au *Microsporon canis*.

En plus des lésions du cuir chevelu, cet enfant a quelques lésions annulaires de même nature à la figure et au cou et aussi sur le thorax et les membres.

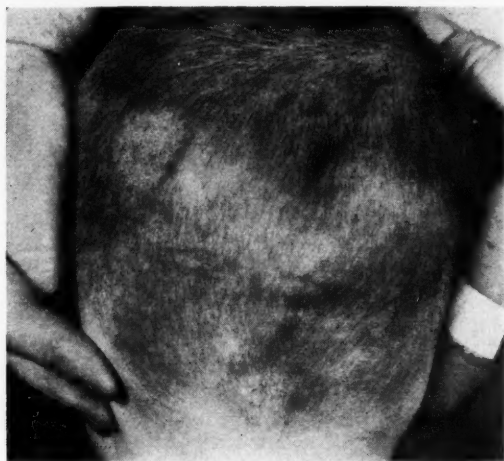


Figure 4. — Troisième cas. Teigne à *M. canis* évoluant depuis trois semaines, chez un garçon de 4 ans, frère des deux premiers patients.

Le 16 mai 1959, la griséofulvine est prescrite à la dose de 375 mg par jour. Le 30 mai, quinze jours plus tard, les lésions de la peau sont complètement disparues, et la fluorescence dans les plaques du cuir chevelu n'est retrouvée que sur quelques cheveux malades. Le 20 juin, la griséofulvine est augmentée à 500 mg par jour. Le 27 juin, la fluorescence n'existe plus et il y a repousse de cheveux normaux dans les plaques. Le 5 juillet la culture est négative. La griséofulvine est continuée jusqu'au 31 juillet.

Chez ce patient, la guérison a été obtenue en 49 jours, mais la griséofulvine fut administrée un mois de plus ; la dose totale fut de 43 grammes.

Troisième cas :

Un garçon de 4 ans, frère des deux premiers patients, souffre de lésions mycosiques superficielles du cuir chevelu et de la peau depuis trois semaines (figure 4). Le 16 mai 1959, la griséofulvine est recommandée à une dose quotidienne de 350 mg. Le 30 mai, quinze jours plus tard, les lésions de la peau sont complètement guéries et il y a diminution de la fluorescence des lésions du cuir chevelu. La desquamation dans les plaques est plus importante. La dose quotidienne de griséofulvine est augmentée du 20 juin au 14 juillet (figure 5) de 500



Figure 5. — Troisième cas. Aspect de la lésion après deux mois.

mg à un gramme par jour. Des cultures hebdomadaires sont positives jusqu'au 30 juillet. Le traitement est continué jusqu'au 28 août (figure 6).

La guérison de ce patient a été obtenue en 73 jours et la dose totale de griséofulvine qu'il a reçue est de 45 grammes.

Quatrième cas :

Un garçon de 13 ans, est admis à l'Hôtel-Dieu le 9 juin 1959 pour un kérion du cuir chevelu : lésion soulevée, ronde, érythémateuse et recouverte de petites pustules et de croûtelles jaunâtres. Bien qu'il ait été impossible d'identifier l'agent causal, l'aspect de la lésion et la

présence de lésions semblables chez d'autres membres de sa famille et aussi chez certains animaux, étaient nettement en faveur d'une lésion mycosique.

Le 9 juin 1959, nous conseillons la griséofulvine à la dose de 750 mg par jour et, comme traitement local, des pansements humides au permanganate de potassium. Le 23 juin, l'antibiotique est réduit à une dose quotidienne de 500 mg. Il y a amélioration importante du kérion.



Figure 6. — Troisième cas. Guérison après 73 jours de traitement.

Nous revoyons le patient le 16 juillet : la lésion n'est recouverte d'aucune pustule et des squames grisâtres sèches la recouvrent. La griséofulvine est continuée jusqu'au 6 août.

Il nous a été impossible de revoir ce patient, mais une lettre de ses parents en date du 20 août nous informe qu'il est guéri.

Cinquième cas :

Un garçon de 4 ans, souffre de teigne depuis trois semaines. L'examen montre aux régions occipitale et temporale droite, des plaques squameuses, fluorescentes à la lampe de Wood. La culture des cheveux met en évidence du *Microsporon canis*.

Le 19 juin, la griséofulvine est recommandée à la dose de 500 mg par jour.

Le 26 juin la fluorescence est la même mais la desquamation est plus importante.

Revu seulement le 7 août, il n'y a aucune fluorescence et guérison clinique apparente. Cet enfant a obtenu une guérison clinique en sept semaines avec une dose totale de 37,75 g de griséofulvine.

Sixième cas :

Un autre garçon de sept ans, présente depuis trois semaines une plaque squameuse et fluorescente à la région pariétale gauche (figure 7).



Figure 7. — Sixième cas. Teigne à *M. canis* évoluant depuis trois semaines, chez un garçon de 7 ans.

L'examen direct est positif et la culture des cheveux identifie un *Microsporon canis*.

Le 23 juillet 1959, le patient commence à prendre de la griséofulvine à la dose quotidienne de un gramme. Le 20 août, la fluorescence est diminuée au centre de la plaque mais est encore assez prononcée au pourtour (figure 8). Cependant il est intéressant de noter que la fluorescence n'existe pas dans la portion juxtafolliculaire du cheveu. La culture est positive mais avec beaucoup moins d'intensité que la première. Ce patient est considéré comme amélioré après un traitement de vingt-huit jours et une dose totale de griséofulvine de 28 grammes.

Le traitement est continué.

Septième cas :

Une femme de 40 ans, souffre de desquamation, de macération et de fissures aux espaces interdigitaux des pieds depuis quatre mois (figure 9).



Figure 8. — Évolution de la lésion après 38 jours de traitement.

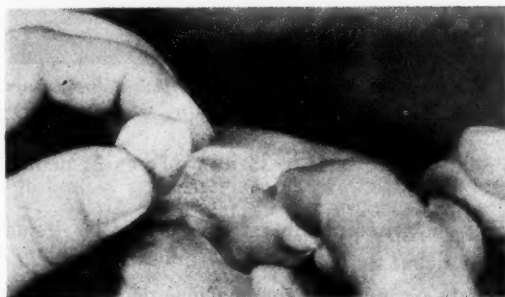


Figure 9. — Septième cas. Épidermophytie interdigitale chez une femme de 40 ans.

Un examen mycologique direct des squames révèle la présence de filaments mycéliens, mais la culture demeure négative.

Le 27 mai, la griséofulvine est conseillée à la dose quotidienne de un gramme. Quinze jours plus tard il y a amélioration importante

sous forme d'une diminution marquée de la desquamation et de la macération (figure 10). Les fissures sont disparues.

Un manque temporaire de l'antibiotique ne nous permet pas de continuer le traitement.

Huitième cas :

Une célibataire de 50 ans, présente une épidermophytie interdigitale des pieds depuis deux ans.

Le 23 juin 1959, la griséofulvine lui est conseillée à la dose de un gramme par jour. Dix jours plus tard, nous constatons une légère



Figure 10. — Septième cas. Amélioration de la lésion après deux semaines de traitement.

amélioration. La culture faite le 23 juin met en évidence du *Candida albicans*.

Le 7 juillet, la griséofulvine est cessée, car les lésions sont plus prononcées qu'au début du traitement.

Cette patiente n'a aucunement bénéficié de la griséofulvine, ce qui démontre de nouveau l'inefficacité de cet antibiotique sur cette variété de levure.

Neuvième cas :

Une femme mariée de 43 ans, présente depuis quelques semaines aux espaces interdigitaux des pieds et aux régions plantaires des lésions typiques de mycose superficielle. Les faces palmaires des mains et les

faces latérales des doigts sont le siège de petites vésicules, qui sont interprétées comme des « ides ». La patiente refuse de se soumettre aux examens de laboratoire.

Le 21 juillet 1959, nous prescrivons à la patiente de la griséofulvine à la dose de un gramme par jour.

Le 11 août, il y a amélioration importante des lésions des pieds et guérison des lésions des mains.

Le 25 août il y a guérison presque complète de son épidermophytie.

Cette patiente a pris, jusqu'à ce jour, une dose totale de 34 g de griséofulvine. Nous lui recommandons de continuer encore pendant une quinzaine de jours.

Dixième cas :

Une femme mariée de 70 ans, souffre d'épidermophytie interdigitale des pieds depuis un an.

La griséofulvine, donnée à la dose quotidienne de 500 mg durant quinze jours, ne provoque aucune amélioration et est discontinuée.

Onzième cas :

Une jeune fille de 18 ans, présente depuis un an des modifications pathologiques de tous ses ongles des mains, sauf celui de l'auriculaire gauche. Les ongles malades sont épaissis, opaques, recouverts de stries et friables à leurs bords libres. Ils sont sensibles. De multiples cultures ne permettent pas d'identifier l'agent causal, bien qu'il s'agisse cliniquement d'onychomycose.

Le 10 juillet, la griséofulvine est prescrite à la dose quotidienne de un gramme.

Le 24 juillet, il y a diminution de sensibilité, mais aucune modification des ongles.

Le 13 août, il y a diminution de l'épaisseur des ongles.

Le 27 août, la patiente remarque qu'elle ne ressent plus aucune douleur dans ses ongles. Ils sont moins épais, mais aucune zone normale ne peut être observée.

La griséofulvine, qui a été très bien tolérée jusqu'ici devrait être continuée pendant plusieurs semaines avant de pouvoir obtenir une guérison.

DISCUSSION

Les résultats obtenus, chez neuf de nos onze patients atteints de mycose superficielle, nous permettent de reconnaître la valeur réelle de la griséofulvine.

Dans les six cas de teignes, dont cinq étaient causées par le *Microsporon canis*, la guérison a été obtenue entre sept et dix semaines et demie. L'augmentation de la desquamation dans les plaques et la diminution de la fluorescence sont les manifestations des deux ou trois premières semaines du traitement. La disparition complète de la fluorescence n'a été observée qu'après un intervalle de deux à six semaines.

Un fait, que nous jugeons important, est la persistance d'une culture positive trois et même quatre semaines après l'absence de la fluorescence et une guérison clinique apparente.

La disparition des spores dans la portion proximale des cheveux, en cours de traitement, a déjà été soulignée par Birt (3) et Reiss (14). Le rasage des cheveux malades aussitôt que la fluorescence est disparue de la portion proximale permet de raccourcir la durée du traitement.

Chez tous ces enfants atteints de teigne, la griséofulvine a été bien tolérée à des doses quotidiennes variant de 250 mg à un gramme. A cause de cette absence de toxicité, nous nous proposons d'augmenter la dose quotidienne à un gramme dans la très grande majorité des cas.

Le problème de la posologie idéale et de la durée du traitement ne pourra être déterminé que par des expériences ultérieures.

Les lésions cutanées, qui étaient présentes chez deux de nos patients souffrant de teigne, ont guéri dans une période de quinze jours.

De nos quatre patients atteints d'épidermophytie interdigitale et plantaire, deux ont été très améliorés par un traitement de quinze jours et de trois semaines. Les deux autres n'ont obtenu aucune amélioration, mais l'absence de résultats chez l'un d'entre eux corrobore le fait déjà reconnu de l'inefficacité de la griséofulvine contre les *Candida albicans*.

La durée du traitement dans les épidermophyties interdigitales et plantaires devrait se prolonger au moins durant quatre semaines. Notre

dernière patiente, atteinte d'onychomycose, s'est sensiblement améliorée après six semaines de griséofulvine. Cependant une guérison complète ne pourra être obtenue que dans trois ou quatre mois.

Dans le traitement des teignes par la griséofulvine, il semble que la guérison clinique et de laboratoire soit plus longue si cette affection est due au *Microsporon canis*, plutôt qu'au *Microsporon audouini*.

L'action de la griséofulvine *in vivo* n'est pas fungicide, mais fungistatique. Cependant son action est fungicide *in vitro*, et son pouvoir bactéricide est nul (18).

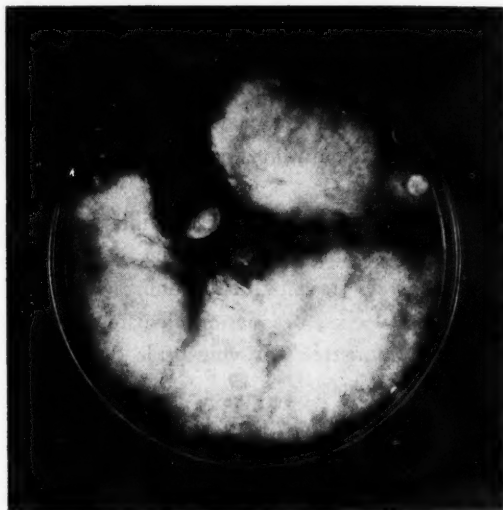


Figure 11. — Sensibilité du *M. canis* à la griséofulvine. Culture de trois semaines sur gélose Sabouraud.

Dans un milieu de Sabouraud, recouvert de cheveux infectés par le *Microsporon canis*, nous avons déposé une capsule de 250 mg de griséofulvine. Après trois semaines, ce milieu de culture présentait une zone d'inhibition nette autour de la griséofulvine.

Il a été intéressant de noter que la griséofulvine ne semble pas avoir d'action sur les moisissures ; c'est ainsi qu'un pénicillium pousse au contact même de ce produit (figure 11).

Les résultats intéressants obtenus au cours de ce travail nous ont encouragés à poursuivre nos travaux de recherche déjà en cours chez l'animal (le chat et le cobaye) et chez l'homme dans des teignes dues à l'*Achorion schœnleini*.

RÉSUMÉ

Onze patients souffrant de mycoses superficielles furent traités par la griséofulvine *per os*.

Les six patients atteints de teigne, dont cinq dues au *Microsporon canis* obtinrent une guérison entre 49 et 74 jours.

Des quatre patientes présentant une épidermophytie interdigitale et plantaire, deux furent très améliorées après 15 et 21 jours de traitement. Les deux autres, dont l'affection chez l'une était due au *Candida albicans*, ne bénéficièrent aucunement de la griséofulvine.

Une dernière patiente souffrant d'onychomycose est améliorée après six semaines de griséofulvine.

Aucun des patients traités par cet antibiotique ne présenta de symptôme toxique, attribuable à la médication.

La griséofulvine, si les travaux futurs confirment sa valeur, réalisera le rêve de tous les médecins, des dermatologistes en particulier : une médication efficace administrée par voie orale dans le traitement des mycoses superficielles.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRIAN, P. W., CURTIS, P. J., et HEMMING, H., A substance causing abnormal development of fungal hyphae produced by *Penicillium janczewskii*, *Trans. Brit. Mycol. Soc.*, **29** : 173, 1946.
2. BRIAN, P. W., Antibiotics as systemic fungicide and bactericide, *Ann. Appl. Biol.*, **31** : 434, 1952.
3. BIRT, A. R., HOOGSTRATEN, J., et NORRIS, M., Griseofulvin in the oral treatment of *Tinea capitis*, *C.M.A.J.*, **81** : 165-167, (août) 1959.
4. BLANK, H., et ROTH, F. J., The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin, *Arch. Dermat.*, **79** : 259-266, (mars) 1959.
5. GENTLES, J. C., Experimental ringworm in guinea-pigs ; oral treatment with griseofulvin, *Nature*, London, **182** : 476, 1958.
6. FLINT, A., FORSAY, R. R., et USHER, B., Griseofulvin, a new oral antibiotic for the treatment of fungus infections of the skin, *C.M.A.J.*, **81** : 193-175, (août) 1959.
7. GRANDBOIS, J., The modern treatment of North American blastomycosis, *C.M.J.A.*, **79** : 828-832, (15 nov.) 1958.

8. GROVE, J. F., ISMAY, D., MACMILLAN, J., MULHOLLAND, T. P. C., et ROGERS, M. A. T., The structure of griseofulvin, *Chem. and Ind.*, **11** : 219, 1951.
 9. GROVE, J. F., MACMILLAN, J., MULHOLLAND, T. P. C., et ROGERS, M. A. T., Griseofulvin IV structure, *J. Chem. Soc.*, 3977, 1952.
 10. GROVE, J. F., et MCGOVERN, J. C., Identity to griseofulvin and curling factor, *Nature*, London, **160** : 574, 1947.
 11. LAUDER, I. M., et O'SULLIVAN, J. G., Ringworm in cattle : prevention and treatment with griseofulvin, *Vet. Rec.*, **70** : 949, 1958.
 12. OXFORD, A. E., RAISTRICK, H., et SIMONART, P., Griseofulvin, C₁₇ H₁₇ O₆ Cl, a metabolite product of penicillin griseofulvin Dierckx, *Biochem. J.*, **33** : 240, 1939.
 13. PAGET, G. E., et WALPOLE, A. L., Some cytological effects of griseofulvin, *Nature*, London, **182** : 1320, (8 nov.) 1959.
 14. REISS, F., Traitement des mycoses par la griséofulvine, conférence au *Medical Circle*, New-York, le 8 avril, 1959.
 15. RIEHL, G., *Proceed. Austrian Dermatological Soc.*, Vienne, (nov.) 1958.
 16. WILLIAMS, D. I., MARTEN, R. H., et SARKANY, I., Oral treatment of ringworm with griseofulvin, *Lancet*, **2** : 1212, (6 déc.) 1958.
 17. WRONG, N. M., ROSSET, M., HUDSON, A. L., et ROGERS, S., Griseofulvin in the treatment of superficial fungus infections, *C.M.J.A.*, **81** : 167-173, (août) 1959.
 18. Antifungal properties of griseofulvin, *Pharm. J.*, **182** : 279, 1959.
-

BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

AIGUILLON VENIMEUX DE CERTAINS POISSONS : *ICTALURUS NEBULOSUS, ICTALURUS CATUS*

Recherches sur l'envenimation des plaies *

par

A.-R. POTVIN

professeur titulaire d'histologie

Il y a peu d'années et même jusqu'à une date toute récente, nous aurions hésité à aborder un sujet dont l'intérêt ne semble pas immédiatement médical, mais plutôt paramédical et même extramédical.

Maintenant que l'organisation de notre école de médecine est devenue syncritique, ce scrupule est devenu illégitime. Les disciplines sont de moins en moins compartimentées et les cloisons étanches sont en voie de disparition entre l'anatomie, l'histologie, la cytologie, la physiologie et la biochimie. En fait, toutes ces disciplines s'éclairent et se confirment mutuellement, au grand bénéfice de la médecine humaine ; celle-ci devient de plus en plus le point de convergence où se rencontrent et se fécondent des données de prime abord étrangères et disparates.

* Présenté au département d'anatomie, à une conférence interdépartementale.

Aussi bien un médecin et un professeur de médecine se sent-il plus à l'aise pour vous exposer ses travaux préliminaires et l'objet de ses recherches.

C'est un biologiste et un chercheur de grand renom, notre maître P. Bouin, qui nous encourageait en répétant que la recherche ne consiste pas à trouver, mais à s'enquérir ; que la recherche médicale doit faire flèche de tout bois ; que notre curiosité doit être insatiable et émettre sans cesse vers l'inconnu les antennes de l'hypothèse.

Il est donc question aujourd'hui de l'aiguillon venimeux de certains poissons. Nous nous proposons d'étudier la provenance, le mode d'inoculation, la nature chimique du venin et d'expérimenter sur son action au niveau de la cellule et des tissus. C'est un travail de longue haleine et les considérations actuelles ne peuvent et ne doivent être que des préliminaires anatomiques ; la morphologie, nous allons le voir une fois de plus, étant le substratum obligé de toute physiologie.

Poissons venimeux :

On connaît depuis la plus haute antiquité, l'existence de tels animaux : Aristote en parle ainsi que Pline ; et des zoologistes comme Cuvier, Geoffroy St-Hilaire, Gunther, etc., les décrivent en détail, bien que leurs explications et conclusions ne soient pas toujours concordantes. Mais, les pêcheurs de tous les temps et de tous les lieux ont précédé les zoologistes dans l'appréciation de ces animaux ; nul doute que nos ancêtres préhistoriques ont dû payer de leur personne pour identifier les poissons venimeux, comme ils l'ont fait aussi pour les reptiles à morsure mortelle. Tous les pêcheurs modernes savent, sans nomenclature savante, que tel poisson pourrait s'appeler : *Noli me tangere*. Ils savent d'expérience, puisqu'ils sont les cobayes humains, que les piqûres de certains produisent des plaies atrocement douloureuses, lentes et difficiles à guérir. Ces plaies s'accompagnent toujours de phénomènes locaux importants, souvent de phénomènes généraux inquiétants et sont même quelquefois suivies de mort.

Nous voyons qu'un intérêt franchement médical est déjà éveillé et alimenté par ces constatations.

Le point de départ de notre recherche est aussi médical ; quant au point d'arrivée, nous prévoyons également certaines applications des

données acquises en cours de route. En tout cas, entre ce point de départ concret et ce point d'arrivée hypothétique mais prometteur, il y a place croyons-nous, pour une foule de considérations d'ordre anatomique, physiologique, histologique, cytologique et biochimique. Le département d'anatomie, par sa section histologique et cytologique espère ainsi contribuer, aidé par les autres disciplines, à stimuler la recherche médicale et à vivifier l'enseignement.

Pour aujourd'hui, il n'est question que de préparer le terrain : nous ne vous apportons donc aucune découverte originale, aucune conclusion, mais nous voulons vous faire part de nos essais, de nos erreurs, de nos difficultés, de nos hypothèses et de nos prévisions. Et puisque la recherche raffermi ses conclusions en proportion des difficultés qu'elle a à vaincre et des critiques à subir, nous comptons que vous voudrez l'aider de vos objections et de vos suggestions.

Poissons vénéneux, poissons venimeux :

Certains poissons sont reconnus comme ayant une chair toxique et il n'est pas question d'eux dans ce travail qui n'intéresse pas la diététique. Par contre, nombre de poissons ont des sécrétions de véritable venin qu'ils peuvent extérioriser au moyen d'appareils vulnérants divers, tels que : épines cutanées, dents, lames operculaires, nageoires, etc. Ils ont fait l'objet d'études multiples dans tous les pays et il serait à la fois inutile et fastidieux de vous en imposer la bibliographie. En France, notamment, une foule de travaux ont été publiés et plusieurs ont fait l'objet de thèses médicales. Tels poissons que : vive, scorpène, rascasse, raie, murène, etc., ont été étudiés. Ce sont là, avec nombre d'autres, des poissons marins qui ne nous intéressent pas présentement. Il reste l'immense troupe des poissons d'eau douce parmi lesquels nous limitons notre intérêt à la grande famille des Siluridés. Ce sont des poissons de type archaïque ; l'étage dit silurien des terrains primaires semble bien devoir son nom à leurs fossiles. Le langage populaire les a désignés depuis longtemps par un terme qui fait image : poissons chats, à cause de la forme camuse de leur tête et de la présence de barbillons formant moustache. En outre et surtout, leur nageoire dorsale et les pectorales sont munies d'une épine venimeuse maintes fois décrite par les anatomistes, auxquels elles posent certains problème de morphologie.

Enfin, parmi les siluridés d'eau douce, dont la nomenclature touffue et compliquée ferait la joie des ichthyologistes de carrière, nous nous sommes limités à deux espèces très répandues et communes dans nos eaux locales. Le poisson chat de petite taille désigné communément et presque péjorativement sous le nom de Barbotte (*Ictalurus nebulosus*) et un poisson chat de plus forte taille, plus noble aussi et désigné par les pêcheurs sous le nom de Barbue (*I. punctatus*) ; deux autres espèces ont été décrites dans les eaux canadiennes : *Noturus flavus* et *Noturus (Schilbeodes) gyrinus*.

Nous tenons à préciser avec instance que la présente étude ne veut être ni taxonomique, ni même purement ichthyologique. Ces aspects ont été traités à fond par des ichthyologistes et des anatomistes renommés. Nous ne prétendons apporter aucun complément à leurs descriptions magistrales et spécialisées, mais utiliser à nos fins, les données que nous devons à leurs travaux.

Notre but est de considérer l'aiguillon venimeux sous un angle étroitement médical : origine, nature, et effets du venin sur les tissus. Les détails anatomiques, ostéologiques et taxonomiques auxquels nous devons faire allusion ne seront qu'un substratum morphologique emprunté aux disciplines précitées.

Nous n'ignorons pas que les poissons ne sont pas des animaux d'expérience usuels. Nous savons très bien aussi que comme en Inde il y a des castes encadrant les animaux de laboratoire : les brahmanes ou les nobles (chimpanzé, *Macacus rhesus*), avec dégradation vers les parias, les « intouchables » c'est-à-dire, la « barbotte » et la « barbue ». Mais si nous les appelons de leur nom scientifique : *ictalurus*, nous aurons rétabli et standardisé leur valeur expérimentale.

Quoiqu'en dehors du sujet, la remarque suivante peut contribuer à rendre nos siluridés, sinon sympathiques, du moins médicalement intéressants. Il y a des siluridés de taille colossale, comme le silure du Danube dont la taille se mesure en mètres et qu'on accuse d'avaler occasionnellement les jeunes baigneurs. Il y a d'autre part, un siluridé minuscule (*Vandellia*), de quelques centimètres de longueur et qui fréquente les eaux de l'Amérique du sud ; or, ce nain insignifiant recherche, paraît-il, l'urètre des baigneurs et il parvient quelquefois à

s'y introduire et à s'y maintenir par ses épines . . . Dès ce moment, le problème cesse d'être ichtyologique et devient franchement médical et urologique . . .

A. Historique ou genèse de la présente recherche :

Elle a débuté il y a une douzaine d'années, à l'occasion de la lecture d'une note radiologique. L'auteur avait remarqué dans une radiographie du pied d'un baigneur, un petit corps étranger d'aspect osseux et, comme ce radiologiste était à la fois disciple d'Esculape et d'Isaac Walton, il crut bon de mentionner, qu'à son avis, ce corps étranger était un fragment d'aiguillon venimeux d'un certain *catfish*, ce qui fut confirmé opératoirement.

A cette observation est venu s'ajouter un souvenir personnel et cuisant d'une blessure par l'aiguillon venimeux d'un poisson-chat et sa grande lenteur de cicatrisation. L'étape suivante est prévisible : c'est la capture de ce poisson et la radiographie que nous en avons prise (figure 1). Sur cette radiographie que nous croyons inédite, l'observation détaillée nous entraînerait dans des considérations intéressantes, mais inopportunes, telles que : squelette particulier de la tête, vessie nataire, etc. Les ichtyologistes s'en donneraient à cœur joie, mais nous limiterons sagement notre attention à la nageoire pectorale qui présente sur son bord antérieur un rayon modifié en forme de longue et volumineuse épine osseuse. Comme elle est le substratum morphologique de notre travail, il convient de nous y arrêter spécialement. Puisqu'elle est l'organe par lequel le poisson inocule son venin, sa structure anatomique nous aidera à comprendre, le mode de pénétration et ses modalités d'action.

Cette épine osseuse peut être relevée ou rabattue au gré de l'animal et possède à sa base un système de verrouillage à la fois simple et ingénieux, qui la rend inamovible, à la façon de la lame d'un couteau à cran d'arrêt dit : *jack-knife*, et qu'il est impossible de rabattre, sauf si on en connaît la combinaison. Il s'agit tout simplement de donner un quart de tour de clé dans le sens des aiguilles d'une montre. Ce sont des dispositifs anatomiques comme celui-là qui faisaient dire à Coutière, que malgré ses prétentions mécaniques, l'homme n'a rien inventé, mais n'a fait que copier des dispositifs utilisés depuis toujours dans la nature :

parachute du pissenlit, moteur à réaction des diatomées et des poulpes, aiguille hypodermique de la guêpe et même bouton-pression du manteau de la pieuvre. Il ne manquerait que le système « fermeture-éclair, » et encore, faudrait-il chercher. L'homme, dit Coutière, n'a donc rien inventé, sauf la roue.



Figure 1. — Radiographie d'un *Ictalurus catus*. Remarquer la robustesse de l'aiguillon pectoral, sa pointe taillée en biseau, son canal central et les épines en dents de scie sur le bord postérieur.

Cette radiographie nous invite aux constatations suivantes :

1° *Volume de l'aiguillon venimeux* : Cette longue et robuste épine osseuse est constituée par le premier rayon de la nageoire considérablement hypertrophié, de même que le pouce de la main n'est qu'un doigt modifié ;

2° *Bords dentelés de l'aiguillon* : Ses dentelures rétrorces en font une véritable scie, ce qui fait prévoir que les blessures par piqûre seront en même temps dilacérées et présenteront de ce fait, une large surface de contact pour le venin ;

3° *Pointe de l'aiguillon* : L'extrémité ne présente pas une pointe axiale, mais est taillée en un long biseau tranchant qui facilite la pénétration de l'épine ;

4° *Canal central* : La radiographie montre que l'aiguillon osseux est en réalité une aiguille hypodermique ou plus exactement, un puissant trocart qu'il est facile de cathétériser d'une extrémité à l'autre par un fil métallique, sur une pièce réelle, comme celle-ci.

Cette structure et ces particularités de l'aiguillon nous imposent de le comparer à une aiguille à injection et nous amènent à un raisonnement risqué et auquel on peut reprocher d'être finaliste. Sans nous égarer dans la dialectique, il nous faut tout de même admettre que si l'organe ne crée par la fonction, il lui est nécessaire et la fait prévoir. Une roue appelle un mouvement de rotation ; le fil d'un rasoir a un rapport certain avec la section, et une épine creuse devrait logiquement servir à l'injection !

Aussi, avons-nous cru au début que cet aiguillon creux était l'analogue et peut-être l'homologue des dents de certains reptiles venimeux : crotale, vipère, etc. Sur la foi de cette radiographie, nous avons même commis l'imprudence de prétendre qu'il pouvait s'agir d'une véritable dent ectopique. La hardiesse de cette interprétation avait comme excuse des possibilités embryologiques et anatomiques. La dent est en effet un complexe conjonctivo-ectodermique qui peut apparaître ailleurs qu'aux régions orthodoxes des mâchoires. Beaucoup de poissons en ont sur la langue, le palais et jusque dans le pharynx. D'autre part, c'est une notion classique que la peau des requins est tapissée non pas d'écailles mais de véritables dents minuscules qui expliquent les propriétés polissantes de la peau de chagrin. Rappelons aussi que l'esturgeon possède, au lieu d'écailles, des rangées de saillies cutanées très dures et tranchantes ; leur structure est celle d'une véritable dent comprenant ivoire et émail. Cette assimilation de l'aiguillon à la dent venimeuse des reptiles nous a paru moins osée après le témoignage d'un zoologiste aussi autorisé que Grassé : « La structure de ces épines, dit-il, rappelle celle des crochets venimeux des ophidiens solénoglyphes (*viperidæ*). » Un autre mentionne qu'elles n'ont rien à envier aux dents des crotales. Cette

idée, peut-être, trop simpliste et cette explication trop facile, méritait d'être confirmée ou infirmée.

B. Origine du venin :

La bibliographie qui en traite a de quoi décourager, tant par son abondance et sa variété que par les contradictions et les obscurités qui y persistent. Aussi, vaut-il mieux résumer et condenser les conclusions qui s'en dégagent. Gunther, l'ichtyologiste anglais de grande renommée, disait : « Many fishes are known which, provided with long, bony, and sometimes serrated spines, are justly feared on an account of the dangerous wounds they inflict. The sting-ray, many siluroids (catfishes), and some scaly fishes, like the weevers, are thus armed. However, with the exception of a single instance, viz. that of the weevers, comparative anatomists have never pointed out a trace of an organ secreting or conducting a poisonous substance ; and consequently the poisonous nature of the wound has been doubted, the worst cases being explained by the mechanical effect of a serrated spine, by the influence of the climate, or by the peculiarity of the constitution. »

1. Pour certains zoologistes, dont Cuvier et Lacépède, il n'y a pas de glande à venin ; l'envenimation des piqûres serait due à une simple action traumatique sur les tissus, tout au plus compliquée par une infection bactérienne secondaire, dont quelquefois, le tétanol.

2. Pour d'autres, il existe bel et bien une substance venimeuse, puisque l'effet inflammatoire est immédiat, sans période d'incubation exigible pour une complication bactérienne. Le venin, d'après eux, ne serait pas autre chose que le mucus toujours abondant chez les poissons. Il s'agirait donc, d'après cette explication, d'un aiguillon qui ne serait venimeux que *per accidens* et non pas d'un aiguillon fonctionnellement venimeux. On connaît de nombreux exemples de sécrétions cutanées toxiques chez les batraciens, notamment chez la salamandre et le crapaud dont les glandes pustuleuses sécrètent abondamment un poison que les empoisonneurs du moyen âge connaissaient, que les sorciers et guerriers indigènes savent utiliser pour leurs potions ou leurs flèches, et les physiologistes pour leurs expériences.

3. Des études plus récentes ont montré au voisinage de la base de l'aiguillon, mais sans communication avec lui, une agglomération de cellules sécrétoires assimilables à une glande à venin ; c'est la glande dite « axillaire » des siluridés, dont la sécrétion plus abondante sert à badigeonner l'épine vulnérante toute proche.

4. L'insuffisance de ces explications sur l'origine du venin a conduit à de nombreux travaux qui ont montré dans l'épaisseur de l'épiderme recouvrant l'aiguillon, des masses de cellules sécrétoires vraisemblablement venimeuses ; mais comme ces formations ne communiquent pas avec l'intérieur du canal, et que d'autre part, elles n'ont pas de voies d'excrétion propres, on est forcé de présumer que l'inoculation de la substance se fait par déchirure de l'épiderme, au moment de la pénétration de l'épine.

5. Enfin, une dernière tentative d'explication illustre bien l'incertitude qui règne encore concernant l'origine du venin ; c'est celle de P. Van Oye, cité par Frechkop. Il a émis l'hypothèse de l'origine hépatique et de la nature biliaire (sic) du venin inoculé par l'aiguillon. Le moins qu'on puisse dire, c'est que le mécanisme de l'excrétion du « venin biliaire » dans le rayon de la nageoire exigerait une vérification précise.

C. Aussi, avons-nous décidé au seuil de cette recherche, de faire les vérifications histologiques concernant l'origine du venin, son trajet, et tout d'abord, de nous assurer si dans le tube osseux existe ou non un canal excréteur drainant une glande qui devrait logiquement se trouver à la base de l'épine. Nous avons donc fait, après décalcification, d'innombrables coupes transversales et longitudinales de l'aiguillon osseux et nous sommes en mesure de confirmer les constatations déjà faites par des auteurs récents, à savoir : qu'il n'y a pas de glande à l'origine du tube osseux et forcément, pas de canal excréteur dans son intérieur. Ceci annule définitivement l'homologie qu'on serait tenté d'établir entre l'aiguillon venimeux du poisson et la dent venimeuse du reptile ; si l'aiguillon injecte vraiment quelque substance, il faut chercher autre chose qu'une élaboration glandulaire. Les coupes histologiques qui n'ont pas démontré de canal excréteur ont toutefois révélé, à l'intérieur du conduit osseux, des formations inattendues qui réclament une interprétation : 1° Un riche réseau de vaisseaux sanguins et capillaires dans une trame

conjonctive lâche ; 2° De multiples et volumineux faisceaux nerveux ; 3° De nombreuses cellules pigmentées ; 4° Et surtout, un large tube central à parois d'allure vasculaire. Nous croyons, pour le moment, qu'il s'agit d'un vaisseau lymphatique. C'est notre hypothèse provisoire ; si elle s'avère viable, on comprendrait enfin pourquoi l'épine est creuse et biseautée comme un trocart à injection. Aucune explication satisfaisante n'a jusqu'ici été donnée de cette singularité. Du même coup, serait encore confirmée la notion classique de la toxicité d'un plasma étranger, particulièrement celui des poissons vis-à-vis les classes supérieures de vertébrés. Le sérum de l'anguille est bien connu pour l'intensité de son action hémolitique et neurotoxique, puisqu'à dose égale, il ne le cède en rien au venin de la vipère. Il est heureux que l'anguille n'ait pas comme elle d'organe d'inoculation. Il n'est donc pas exclu *a priori*, que les siluridés n'aient trouvé ce moyen d'extérioriser contre la proie ou l'adversaire leur milieu intérieur riche en ichtyotoxine.

Une autre et dernière hypothèse sur la provenance du venin mérite d'être explorée. Le « vaisseau » parcourant le canal et que nous avons étiqueté provisoirement « lymphatique » est peut-être un long diverticule de l'articulation avoisinante ; dans ce cas, le contenu du « vaisseau » serait la synovie articulaire ?

Avant d'expérimenter, il nous reste donc certains points de morphologie à élucider.

1. Le canal « lymphatique » ou « articulaire » s'ouvre-t-il à l'extrémité de l'aiguillon, comme le fait son étui osseux ? *A priori*, ceci semble improbable et inadmissible, mais c'est à voir. Pourquoi un canal ouvert, si rien ne doit en sortir ?

2. Il faudra recueillir cette « lymphe » ou cette « synovie » par cathétérisme du canal, par ponction de la poche d'où il part, ou par excitation électrique de la région.

Une fois en possession de ce liquide et pendant que nos collègues biochimistes voudront en préciser la composition, nous serons à même de commencer l'expérimentation. C'est le but ultime de cette recherche et les données zoologiques et anatomiques qui précèdent n'en sont qu'une étape préliminaire.

D. Expérimentation projetée :

Quelques essais ont déjà été faits en ce sens, par plusieurs chercheurs, mais, à notre connaissance, ils s'adressaient uniquement à la toxicité de la sécrétion épidermique. Le broyage de l'aiguillon entier a bien fourni un matériel positivement toxique, mais ce procédé ne renseigne pas suffisamment sur la fraction du broyat responsable : mucus, albumine cellulaire, tissu conjonctif, tissu osseux, sang ou lymph.

Aussi, nous proposons-nous d'expérimenter par contact de cette lymph d'abord sur des cellules isolées : infusoires, amides, etc. ; puis sur des tissus animaux supérieurs, voire humains ; enfin, par injection aux animaux usuels de laboratoire. Ce sont là des préliminaires à des études où devront intervenir l'histologie, la cytologie, la toxicologie, la biochimie, voire l'anatomie pathologique ; nos remerciements vont à ceux qui ont déjà commencé à nous aider de leur expérience spécialisée.

Voilà, où nous en sommes, c'est-à-dire, à peine à pied d'œuvre, et au tout début d'une série d'explorations. La voie nous en a heureusement été frayée par plusieurs autres chercheurs. Si leur nom n'apparaît pas dans le texte, comme il serait juste, c'est afin de ne pas alourdir celui-ci ; la bibliographie qui lui fait suite rendra justice à ces pionniers et confirmera leurs droits de priorité.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEMÁN, D. J., Una punta de duda respecto del aparato venenoso del *Ictalurus dugesii*, *Naturaleza* (Mexico), 1 : 488-500, 1891.
2. ARISTOTLE, *Historia animalium*, Lib. 5, C. V.
3. BASSET-SMITH, P. W., Snake-bits and poisonous fishes, *J. Bombay Nat. Hist. Soc.* 15 : 112-130, 1903.
4. BIMACHAR, P. S., Poison glands in the pectoral spires of two catfishes, *Heteropneustes, fossilis* (Bloch) and *Plotosus arab* (Forsk), with remarks on the nature of their venom, *Proc. Indian Sci., Series B*, 19 : 65-70, 1944.
5. BOTTARD Les poissons venimeux et vénéneux.
6. BYERLEY, Poison of weever fishes, *Proc. Liter. Philos. Soc., Liverpool*, p. 156, 1849.
7. CALMETTE, Les venins.
8. CALMETTE, A., Venoms, venomous animals and antivenomous serum therapeutics, *John Bale, Sons and Danielsson, Ltd.*, London, pp. 308-309, 1908.
9. CITTERIO, V., L'apparato vulnerante di *Amiurus catus* (L.), *Atti Soc. Ital. Sci. Nat.*, 64 : 1-8, 1925.
10. COUTIÈRE, H., Poissons venimeux et poissons vénéneux, *Thèse Paris*, p. 217, 1899.
11. DUGES, A., Aparato venenoso del bagre *Ictalurus dugesi*, Bean, *Naturaleza*, 1 : 405-408, 1891.

12. EVANS, H. M., The defensive spine of fish living and fossil and glandular structure in connexion therewith, with observations on the nature of fish venom, *Philos. Trans. Roy. Soc., London*, **212B** : 1-33, 1923.
13. FRECHKOP, S. C., Note sur la morphologie du squelette des nageoires paires des poissons, *Ann. Soc. roy. zool., Belgique*, **57** : 59-66, 1926.
14. FRECHKOP, S., Des glandes adjacentes aux nageoires pectorales du *Siluroide clarias*, *Bull. Inst. roy. soc. nat., Belgique*, **20** : 7, 1954.
15. GUNTHER, A., On a poison organ in a genus of batrachoid fishes, *Proc. Zool. Soc. London.*, p. 157, 1864.
16. HALSTEAD, H. W., Ichthyotoxism, a neglected medical problem, *Med. Arts and Sci.*, **5** : 115-121, 1951.
17. HALSTEAD, B. W., et BUNKER, N. C., The venom apparatus of the ratfish, *Hydrolagus collieri*, *Copeia*, **3** : 128-138, 1952.
18. HALSTEAD, B. W., KUNINOBU, L. S., et HEBARD, H. G., Catfish stings and the venom apparatus of the mexican catfish *Galeichthys felis* (Linnæus), *Trans. Amer. Micr. Soc.*, **72** : 297-314, 1953.
19. HALSTEAD, B. W., et SMITH, R. L., Presence of an axillary gland in the orient-catfish, *Plotosus lineatus*, *Copeia*, **2** : 153-154, 1954.
20. HERRE, A. W., A case of poisoning by a stinging catfish in the Philippines, *Copeia*, **3** : 222, 1949.
21. KOPACZEWSKI W., La toxicité du sérum, de murène, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **165** : 37, 1917, La toxicité et les propriétés physiologiques du sérum de Murène, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **165** : 600, 1917.
22. LEE, R. K., et PAND, H. Q., Ichthyotoxism, fish poisoning, *Am. J. Trop. Med.*, **25** : 281, 1945.
23. LE GAC, P., Accidents consécutifs à la piqûre d'un poisson venimeux le *Plotosus lineatus*, *Bull. Soc. Madagascar*, **29** : 925-927, 1936.
24. MANSUETI, R., Madtoms pack a punch, *Nat. Mag.*, **44** : 314-316, 1951.
25. OUVIER, G., Histoire naturelle des poissons, 183 (?).
26. PAWLOWSKY, E. N., Sur la structure des glandes à venin de certains poissons et en particulier de celles de *Plotosus*, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **74** : 1033-1036, 1913.
27. PHISALIX, M., Animaux venimeux et venins, 1922.
28. PLINE, Histoire naturelle de Pline, traduction française par Littré, Paris, 1848.
29. REED, H. D., The stucture of the poison glands of *Schilbædes gyrynus*, *Proc. Amer. Assoc. Advanc. Sci.*, 49th meet., pp. 232-233, 1900.
30. REED, H. D., Notes on the poison organs in fishes, *Science*, **24** : 293, 1906.
31. REED, H. D., The poison glands of *Noturus* and *Schilbeodes*, *Amer. Naturalist*, **41** : 553-566, 1907.
32. REED, H. D., The morphology of the dermal glands in *Nematognathous* fishes, *Zeitschr. Morph. Antrop.*, **24** : 227-264, 1924.
33. REED, H. D. et LOYD, T. J., The nature of spines in catfishes, *Trans Amer. Fish. Soc.*, **45** : 202-205, 1916.
34. VAN OYE, P., En Vergiftiging door de steek van *Clarias Batrachus* L., *Natuurwetenschap. Tijdschrift*, pp. 105-109, 1922.

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

LE RADIODIAGNOSTIC DES VOIES BILIAIRES *

par

Robert LESSARD

chef du Service de radio-diagnostic à l'Hôtel-Dieu

Le sujet que nous avons choisi de traiter n'est pas nouveau ; il est familier aux médecins spécialistes et aux médecins praticiens. En effet, ils ont souvent recours au Service de radiologie pour l'examen de la vésicule et des voies biliaires de leurs patients. C'est pourquoi nous avons cru utile d'exposer les méthodes d'examen et de diagnostic couramment employées dans un département de radiologie hospitalier.

Ce furent les premiers exploits des radiologistes de pouvoir démontrer des calculs opaques dans les voies biliaires. Ces triomphes primitifs furent suivis de nombreux déboires : la plupart des calculs biliaires, étant de même densité que la vésicule et les tissus environnants, ne se montrent pas sur une radiographie simple. Il fallut attendre jusqu'à 1924 alors que Graham et Cole utilisèrent par voie endoveineuse la tétraiodophénolphtaléine ; ce composé chimique, rendu absorbable par voie orale, dès 1925, peut opacifier la vésicule et permet la détection des calculs de cholestérine, ombres négatives au sein de l'opacité biliaire.

* Travail présenté à la Journée médicale de l'Hôtel-Dieu de Québec, le 5 septembre 1959.

Avait-on enfin trouvé la clé de toutes les énigmes biliaires ? Erreur. Ce produit n'était pas toléré par tous les patients ; l'interprétation des radiogrammes prêtait souvent à confusion. Parfois, la vésicule ne s'opacifiait pas, parfois son opacification était douteuse et les gaz coliques simulaient de jolis calculs. Les radiologistes ne voulurent pas rester bredouilles devant médecins et chirurgiens gouailleurs qui préféraient leur diagnostic clinique à un diagnostic douteux et erroné et ils se mirent à l'œuvre.

Par leur travail acharné, les pionniers de la radiologie, les physiciens, les physiologistes et les chimistes ont réussi à vaincre les doutes des plus sceptiques cliniciens et à imposer comme une nécessité l'examen radiologique dans le diagnostic des troubles hépato-biliaires.

Le sens anatomique et clinique des radiologistes a contribué à mettre au point des méthodes d'examen réduisant presque à zéro les erreurs d'interprétation.

L'essor prodigieux de la physique a produit des appareils permettant la prise de clichés dans toutes les positions et dans des temps de pose de l'ordre du dixième de seconde. Les radiogrammes obtenus de la vésicule et des voies biliaires sont d'une netteté convaincante. On peut même, avec le tomogramme, produire des images en coupe de la vésicule et du cholédoque.

L'effort des physiologistes et des chimistes ont amené la découverte de substances qui opacifient d'une manière satisfaisante les voies biliaires normales et pathologiques, de substances que les patients ingèrent sans peine ni difficulté et sans troubles secondaires. Une solution administrée par voie intraveineuse fait voir les voies biliaires et le cholédoque, en plus d'opacifier la vésicule.

Ce travail de nos aînés, les recherches constantes des médecins de laboratoire font qu'aujourd'hui dans un département de radiologie bien équipé, avec des spécialistes ayant une certaine expérience et de la bonne volonté, le diagnostic, soit positif, soit négatif, dans l'examen des voies biliaires est exact dans 95 à 98 pour cent des cas.

Nous nous proposons dans ce travail, d'indiquer les examens que nous pratiquons, leurs indications et contre-indications, de même que la manière de préparer les patients.

La radiographie simple des voies biliaires, c'est-à-dire un cliché pris sans aucune préparation, peut nous donner bien des renseignements et on devrait la faire systématiquement. Ce fut le seul examen en usage depuis la découverte de Röntgen jusqu'à celle de Graham et Cole.

La vésicule biliaire étant de même densité que les tissus environnants, elle se confond avec ces tissus et normalement elle est invisible. Quand les parois de la vésicule sont calcifiées, quand son contenu est une boue biliaire dense, on peut l'identifier sur les clichés.

Les calculs denses, les gros calculs arrondis à couches concentriques, les calculs à facettes, les calculs de cholestérine à coque calcifiée, les calculs stellaires à centre gazeux peuvent être visibles sur une radiographie simple. Ces calculs sont assez faciles à différencier des calculs rénaux, uniformément denses, à forme lenticulaire, conique ou coralliforme. La radiographie en position latérale, la pyélographie et l'urographie intraveineuse tranchent le diagnostic dans les rares cas douteux.

De l'air s'infiltrant dans les voies biliaires suggère le diagnostic de perforation et de fistule bilio-digestive. La cholécystite gangréneuse se manifeste par une vésicule remplie d'air ou entourée de bulles gazeuses.

Quoique très utile, cet examen simple des voies biliaires est, la plupart du temps, insuffisant et il faut avoir recours aux substances opacifiantes pour un diagnostic complet.

L'examen de base, celui que l'on pratique couramment, c'est la cholécystographie par voie orale. C'est l'examen demandé pour tout malade chez qui l'on soupçonne des calculs biliaires, chez ceux qui font ou non la crise classique de colique hépatique, chez ceux qui sont atteints de troubles digestifs ou font des crises d'angine inexpliquées.

De 1925 à 1940, l'opacifiant de choix a été la tétraiodophénolphtaléine. C'est un liquide couleur d'encre, ayant mauvais goût, source de nausées et de vomissements. Cette substance a rendu d'énormes services aux radiologistes ; elle leur a permis de mettre à point les méthodes d'examen et les techniques encore en usage aujourd'hui. Avec ce produit, on en arrivait à un diagnostic sûr dans 80 à 90 pour cent des cas, les échecs étant dus à l'intolérance de cette substance par certains patients.

En 1940, Dorhn et Dietrich, en Allemagne, nous donnaient le bilisélectan (priodax, en Amérique). Ce di-iodophényl contient 51,5 pour cent d'iode, il peut s'ingérer en comprimés, éliminant ainsi le mauvais goût du tétraïode. Cette substance produit une meilleure opacification de la vésicule et les effets secondaires à son ingestion sont considérablement moindres que les troubles provoqués par la tétraiodophénol-phtaléine. On note encore quelques nausées et quelques vomissements, de la diarrhée et des brûlements à la miction (dus à l'élimination de ce produit par les reins). Le priodax relègue donc dans l'ombre le tétraïode et les résultats diagnostiques s'améliorent.

Mais on veut encore une substance plus dense et des effets secondaires encore moins prononcés. Le télépaque fait son apparition en 1952. Ce triiodophényl contient 66,6 pour cent d'iode ; il s'absorbe au duodénum, s'élimine par l'intestin et s'ingère en comprimés tout comme le priodax. Avec ce produit iodé, les nausées, les vomissements et les brûlements mictionnels sont pratiquement éliminés, seule la diarrhée persiste mais à un degré bien supportable.

D'autres composés iodés, le monophen et le téridax se comparent au priodax et au télépaque ; l'orabilex, qui vient d'être mis dans le commerce par *Fougera & Sons*, de New-York, diminuerait encore les effets secondaires à l'ingestion tout en procurant une opacification identique à celle du télépaque.

Comme question de fait, nous employons aujourd'hui le télépaque comme substance de choix dans la cholécystographie par voie buccale.

Le patient doit prendre un léger repas, le soir précédant l'examen, repas excluant les corps gras : beurre, crème, œufs et graisses ; vers neuf heures du soir, il avale quatre à six comprimés de télépaque avec de l'eau et il doit rester à jeun jusqu'à l'examen, vers huit heures, le lendemain matin. Il est très facile d'avoir au cabinet de consultation une provision de ces comprimés de télépaque (Winthrop) et d'en donner aux patients avec les indications nécessaires. Les patients pourront se rendre à l'hôpital pour l'examen sans être obligés d'y aller une fois pour s'y procurer les comprimés et une autre fois pour l'examen.

Au département des rayons X, un premier cliché est tiré et examiné. Lorsque la vésicule est visible, on prend d'autres clichés en différentes

positions, puis on fait absorber au patient de la crème et des jaunes d'œuf (repas de Boyden) ou une préparation commerciale analogue, le cholex. Vingt minutes plus tard, une dernière radiographie est prise permettant de constater l'évacuation et la rétraction de la vésicule et montrant dans bien des cas le cystique et le cholédoque. Quand la vésicule est invisible, on donne au patient de nouveaux comprimés qu'il doit absorber de la même manière et il reviendra, le lendemain matin, pour subir un nouvel examen. S'il y a évidence de lithiase, l'examen finit sur cette constatation. Lorsque la vésicule demeure invisible, deux jours de suite, il y a 98 pour cent de chance qu'elle soit malade ou qu'une autre cause organique empêche son opacification.

Quels sont les résultats obtenus par la cholécystographie orale? Une vésicule normale s'opacifie d'une manière très homogène, ses contours sont nets, elle a la forme d'une poire, d'une boule; elle est bas située chez les longilignes, on la retrouve haut située et couchée sous le foie chez les brévillignes; elle peut se projeter derrière le rachis ou se dissimuler à travers les gaz coliques. Après un repas gras, la vésicule s'évacue à demie ou aux trois quarts et, très souvent, on peut voir le cystique et le cholédoque. On peut constater des anomalies de forme: vésicule bifide, bicoudée, bridée, à bas-fond en bonnet phrygien. On peut constater des diverticules du bas-fond, de la diverticulose (sinus de Rokitanski-Aschoff), de pertes de substances par néoplasme primitif ou secondaire et surtout des calculs.

La plupart des examens demandés le sont en vue d'éliminer une calculose. Il y a des calculs denses, opaques aux rayons X: ces calculs sont mieux vus sur une radiographie simple, ils peuvent rester invisibles s'ils sont de même densité que le télépaque, quoique, en pratique, on puisse les identifier au moyen de la série de films que l'on prend systématiquement. Il y a des calculs mixtes, partiellement denses, partiellement clairs; on obtient au sein de la substance opaque des images claires avec une coque dense ou ayant un centre dense. Les calculs de cholestérine, non opaques, sont ceux que l'on rencontre le plus souvent; ils forment de larges images claires au sein de l'opacité vésiculaire ou de multiples petites images en grains de tapioca. Les calculins de cholestérol ne sont parfois visibles qu'en position debout

où ils forment au tiers moyen ou inférieur de la vésicule une zone translucide de calculs flottants.

S'il y a des images calculeuses évidentes, d'autres lithiasés, pour être mises en évidence, demanderont des positions différentes, des clichés avec compression sous écran fluoroscopique, qui les différencieront des gaz coliques, des calculs rénaux ou des calcifications extravésiculaires et extrarénales. Il faut également différencier de la calculeuse vésiculaire les petits polypes et les adénomes bien étudiés par le docteur Albert Jutras, de Montréal. Ces formations tumorales sont fixes, quelle que soit la position vésiculaire ; elles sont petites et se situent près de la paroi, si ce sont des polypes ; ou au bas-fond, si ce sont des adénomes.

Quelles conclusions doit-on tirer du fait que la vésicule ne s'opacifie pas après deux examens consécutifs ? Quelles sont les causes de ce manque d'opacification ? Elles sont multiples.

1° Le patient n'a pas compris les instructions qu'on lui a données : il a oublié ou il a eu peur d'avaler les comprimés.

2° Un retard d'évacuation gastrique empêche l'absorption en temps voulu du médicament. Cette cause explique l'opacification à un deuxième examen d'une vésicule invisible au premier examen. Ce retard peut être causé par une obstruction pyloroduodénale ou par un pyloro-spasme d'ordre psychogénique.

3. Le défaut d'absorption de la substance opaque au duodénum et au grêle ; à cause d'une diarrhée, d'une affection du pancréas ou de la muqueuse jéjunale.

4. Les troubles de la fonction hépatique empêchant le passage de la substance opaque à travers la bile.

5. Une évacuation trop rapide de la vésicule : dans l'hyperchlorydrie, lorsque le patient a ingéré des corps gras au souper ou durant la veillée.

6. Une stase physiologique : la vésicule est remplie d'une bile qui ne s'évacue pas ; malades atteints de mucocèle, malades dont le régime est pauvre en graisses depuis longtemps. Certains radiologistes ont préconisé un repas gras, l'avant-veille de l'examen, afin de vider ces vésicules pleines d'une bile stagnante.

7. Certains médicaments peuvent provoquer l'évacuation de la vésicule.

8. Une cholécystectomie antérieure : certains patients ne renseignent pas leur médecin à ce sujet.

9. Un calcul du cystique non opaque aux rayons X.

10. Une vésicule dont la muqueuse, malade, empêche la concentration de la substance opaque.

11. Un envahissement des voies biliaires par un processus malin.

Une vésicule invisible est donc, dans la plupart des cas, le résultat d'un processus pathologique. Si le radiologiste ne peut que constater le manque d'opacification, le clinicien, qui connaît les symptômes et les troubles de son patient, peut en arriver à une conclusion diagnostique.

Les seules contre-indications à l'examen par voie orale sont des vomissements incoercibles ou une diarrhée rebelle empêchant l'absorption de la substance iodée. L'ictère n'est pas une contre-indication ; on peut, dans ces cas, confirmer le diagnostic d'obstruction.

La cholécystographie par voie orale demeure donc, pour le moment, la méthode de choix et l'examen à faire en premier lieu dans le radio-diagnostic des voies biliaires.

Un deuxième examen qui se pratique fréquemment dans nos hôpitaux, c'est la cholangiographie intraveineuse. Cet examen permet d'opacifier, non seulement la vésicule, mais surtout les voies biliaires excrétrices : canaux intrahépatiques, canal hépatique et cholédoque. La substance utilisée est la biligrafine (cholografine, en Amérique). Découvert en 1952 par Langecker, Harwart et Junkman, ce produit contient 64,3 pour cent d'iode et est immédiatement excrété par le foie. Le rein qui élimine normalement 10 pour cent de la substance se charge d'en éliminer 50 à 70 pour cent quand le foie est déficient.

On a cru d'abord que ce composé allait détrôner le télépaque et allait être employé systématiquement. Les indications se sont précisées et, bien que la cholografine puisse opacifier parfaitement la vésicule et les canaux biliaires, il vaut mieux, en pratique, utiliser le télépaque comme examen systématique. L'examen intraveineux est plus long, demande qu'on prenne des clichés plus nombreux, comporte toujours un certain

risque de réactions à l'iode et est plus onéreux pour le patient. La cholangiographie intraveineuse est aujourd'hui indiquée dans les syndromes biliaires postopératoires quand on veut étudier les canaux hépatiques, le cholédoque et le moignon du cystique ; elle est aussi indiquée lorsque l'examen au télépaque n'a pu mettre en évidence la vésicule et dans certains cas litigieux, pour trancher un diagnostic.

La technique de l'examen est la suivante : le malade doit avoir une réaction à l'iode, la veille de l'examen ; une histoire d'allergie, d'asthme, d'eczéma, doit mettre en garde contre des réactions possibles. Le patient se présente à jeun au département de radiologie, à l'heure qu'on lui a indiquée. Un film préliminaire est pris et 40 cm³ de cholografine à 20 pour cent ou 20 cm³ à 40 pour cent sont injectés lentement dans une veine du pli du coude. Des clichés sont ensuite tirés dix, vingt, trente, quarante et cinquante minutes après l'injection. Entre temps, les premières radiographies sont examinées par le radiologiste qui indique la technique à suivre et les différentes positions à prendre ; parfois, on donne un sixième de grain de morphine pour retarder l'évacuation du cholédoque et permettre de mieux voir des calculs dont on soupçonne l'existence.

Les réactions que peuvent présenter les patients sont des nausées, des bouffées de chaleur, de la céphalée et de la tachycardie. Les réactions graves entraînant un choc respiratoire ou cardiaque ; heureusement, nous n'en avons pas rencontré. Nous refusons les patients qui ont une réaction intradermique ou oculaire positive à l'iode.

Les contre-indications de la cholangiographie endoveineuse, outre l'allergie à l'iode, sont la cirrhose hépatique, la cholangiite aiguë, une dégénérescence du foie, un ictère aigu et une décompensation circulatoire.

Quels résultats donne cet examen ? Dix minutes après l'injection, on voit se dessiner les voies biliaires, le maximum de visibilité étant atteint vers la trentième minute. Pour l'examen de la vésicule, le maximum de visibilité et de réplétion apparaît deux heures après l'injection. Dans le cas d'une vésicule visible, on donne un repas gras au malade et on prend un cliché radiographique, vingt minutes plus tard, comme dans l'examen au télépaque.

Quelles sont les images pathologiques que l'on peut déceler au niveau des voies biliaires ?

1° Les calculs du cholédoque : vingt pour cent des opérés feraient de la lithiasé du cholédoque ; il s'agit de calculs résiduels non perçus par le chirurgien au moment de l'intervention ou de calculs des canaux hépatiques migrant au cholédoque après l'intervention ; ce pourcentage est appelé à diminuer d'une manière appréciable, grâce à la cholangiographie peropératoire ;

2° Les distensions du cholédoque par sténose organique de la papille, de l'ampoule de Vater ;

3° Les moignons cystiques trop longs, trop dilatés et même parfois calculeux ;

4° Les fistules cholédoco-duodénales ;

5° Les polypes, les tumeurs ;

6° Les compressions extrinsèques.

Quelques fois, les voies biliaires ne sont pas opacifiées, l'excrétion se faisant par les reins.

Quand il faut refuser d'examiner un patient parce qu'il est allergique à l'iode, on peut essayer d'opacifier les voies biliaires par le télépaque. On donne au patient une double dose de télépaque, et de la morphine après chaque dose ; nous avons obtenu quelques bons résultats par cette méthode. On préconise également la prise d'un gramme de télépaque après chaque repas pendant quatre jours ; le télépaque imprégnerait les calculs du cholédoque qui deviendraient ainsi visibles aux rayons X.

La cholangiographie intraveineuse a sûrement marqué un grand progrès dans l'étude radiologique des voies biliaires et elle permet de faire un diagnostic plus précis dans « les lendemains douloureux de la cholécystectomie ».

Ces syndromes, d'ailleurs, diminuent et ils disparaîtront dans un avenir rapproché, grâce à la cholangiographie peropératoire, avec ou sans manométrie biliaire.

La cholangiographie peropératoire est un procédé qui est devenu facile, grâce aux écrans radiographiques rapides et aux appareils mobiles puissants, à l'épreuve des chocs et des explosions. On prépare, sous le malade qui doit être opéré, un porte-cassette dans lequel on peut intro-

duire des films et les en retirer. Les radiographies sont prises au moyen d'un appareil mobile lorsque le chirurgien injecte une substance opaque dans la vésicule, dans le cystique ou à travers une sonde introduite dans le cholédoque.

Cet examen a pour but de déceler les calculs des canaux hépatiques et du cholédoque, les sténoses et les déformations de l'extrémité inférieure du cholédoque, les rétrécissements du canal hépatique, les pancréatites chroniques, les tumeurs, les malformations et les anomalies des voies biliaires. Ces renseignements guident le chirurgien dans le choix d'un traitement approprié.

Nous ne pratiquons pas actuellement la manométrie biliaire, mais cette méthode nous donnerait des renseignements plus précis encore sur certaines dystonies biliaires, sur certaines sténoses qui peuvent passer inaperçues avec la cholangiographie opératoire simple.

Enfin, le dernier examen que nous pratiquons dans le diagnostic des voies biliaires, c'est la cholangiographie postopératoire que nous exécutons en introduisant une substance opaque, diodrast ou hypaque, à travers le tube en T ou la sonde de Cattell mise en place dans le cholédoque.

Cet examen nous procure les mêmes renseignements que la cholangiographie intraveineuse ou peropératoire ; il montre des calculs, des rétrécissements, des tumeurs ou la normalité anatomique des voies biliaires.

Voilà ce que la radiologie peut offrir, aujourd'hui, pour le diagnostic des voies biliaires. Les radiologistes n'auraient pas réussi à ce point s'ils n'avaient eu la collaboration constante et précieuse des chirurgiens, des internistes et des médecins de famille. On ne peut, de nos jours, s'isoler dans la tour d'ivoire d'une spécialité ; il faut coopérer sans cesse avec les médecins praticiens et avec les confrères des autres spécialités. C'est là le gage de la réussite.

Les progrès constants de la science des rayons X de la médecine et de la chimie nous apporteront probablement des méthodes encore plus précises, des examens encore plus audacieux, telle que l'opacification du système vasculaire hépatique. L'avenir nous le dira.

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

LA RÉGULATION DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

VII. Influence de la thyroïde et des surrénales sur la croissance et la résistance capillaire *

par

Jean-Yves McGRAW, M.D., D.Sc.

Nos études (14-18) sur la résistance capillaire nous ont conduit à étudier de plus près l'influence de la thyroïde et des surrénales.

Comme nous avons antérieurement établi que la thyroïde semble intervenir sur l'action de la vitamine A sur la résistance capillaire et que la vitamine A favorise la rétention de la vitamine C, sachant, par ailleurs, que l'hyperthyroïdie est l'une des principales lésions de l'avitaminose C, nous avons voulu, dans une première expérience, étudier l'influence de la thyroïdectomie et du thiouracil sur l'évolution du scorbut chez l'animal exposé ou non au froid.

Comme nous nous orientons de plus en plus vers un mécanisme endocrinien de régulation de la résistance capillaire nous avons cru opportun d'entreprendre une série d'expériences pour étudier l'influence des hormones chez des animaux privés de certaines fonctions endocrines.

* Extrait d'une thèse présentée à l'École des gradués de l'université Laval pour l'obtention d'un doctorat ès sciences biologiques.

La deuxième expérience de ce travail, étudie l'influence de l'exérèse de l'hypophyse, de la thyroïde et des surrénales sur la résistance capillaire.

Une troisième expérience a pour but de préciser l'influence des hormones corticales, en présence ou non de somatotrophine sur la résistance capillaire des rats surrénalectomisés.

La quatrième expérience se propose d'étudier l'influence du thiouracil sur la résistance capillaire de rats thyroïdectomisés.

Enfin, par une cinquième expérience chez des animaux surrénalectomisés, thyroïdectomisés ou surrénalectomy-thyroïdectomisés, nous tenterons de préciser le mécanisme intime de la régulation de la résistance capillaire. En plus de l'influence de diverses hormones ou vitamines nous y étudierons la réaction de l'organisme à une exposition prolongée au froid et sa répercussion sur la résistance capillaire.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Influence de la thyroïdectomie, du thiouracil et des vitamines A et C sur la croissance et la résistance capillaire du cobaye exposé ou non au froid

Il a été antérieurement établi que la vitamine A favorisait la rétention de la vitamine C, et que son action sur la croissance et la résistance capillaire du cobaye carencé en acide ascorbique, exposé ou non au froid, était, selon toute vraisemblance, médiée par la thyroïde.

Or, sachant que l'hyperthyroïdie constitue l'une des principales lésions de l'avitaminose C, et ayant à quelques reprises recherché l'action de la thyroxine ou du thiouracil sur la résistance capillaire du cobaye scorbutique, nous avons maintenant voulu connaître l'influence de la thyroïdectomie et du traitement au thiouracil sur l'évolution du scorbut et de la résistance capillaire chez le cobaye exposé ou non au froid.

Une telle expérience permet, de plus, de comparer le caractère de la réponse de la résistance capillaire à l'action de la vitamine A, du thiouracil et de la thyroïdectomie.

Protocole expérimental

L'expérience a été effectuée chez des cobayes mâles adultes de pelage blanc. Le régime de base a consisté en cubes pulvérisés de nourriture Purina pour chiens. Les animaux ont été nourris *ad libitum* et ce régime s'est avéré scorbutigène chez ceux qui n'ont reçu aucun apport exogène d'acide ascorbique.

Les cobayes furent divisés, dès le début de l'expérience, en deux groupes principaux, dont le premier (groupe N), d'un poids moyen de 277,7 g (245 à 300 g), fut maintenu à la température normale (température constante de 24°C.), et le second (groupe F), d'un poids moyen de 288,2 g (260 à 305 g), fut placé au froid (température constante de 14°C.).

Les animaux de ces groupes furent respectivement répartis en cinq sous-groupes d'au moins huit animaux chacun, recevant les traitements décrits au tableau I. Tous les traitements ont été administrés par voie orale, à la dose de 0,1 cm³ : l'ascorbate de sodium en solution aqueuse, le β -carotène et le thiouracil dans l'huile de maïs.

L'expérience a duré 26 jours : une autopsie fut faite le jour même qui marquait la fin de l'expérience (vingt-sixième jour), chez les animaux laissés à la température normale, et le lendemain (vingt-septième jour) chez les animaux exposés au froid.

Résultats

Dans l'expression des résultats, le jour -1 réfère aux valeurs de poids ou de résistance capillaire enregistrées le lendemain de l'opération chez les animaux thyroïdectomisés ou encore la veille du début des traitements et de l'exposition au froid.

Croissance :

Les résultats sont compilés au tableau II et représentés aux figures 1 et 2.

A la température normale, la croissance des animaux recevant quotidiennement cinq mg d'acide ascorbique (groupe CN) est sensiblement normale. Par contre, chez tous les animaux carencés, traités ou

TABLEAU I
Protocole de la première expérience

GROUPES	SIGLES DES GROUPES	NOMBRE D'ANIMAUX	TEMPÉRATURE CONSTANTE	RÉGIME	TRAITEMENTS		
					Nature	Dose en mg	Durée en jours
TÉMOINS.....	ON	10	24°C.	Scorbutigène			
	TxN	8	24°C.	Scorbutigène + Lactate de Ca			
	OF	10	14°C.	Scorbutigène			
	TxF	8	14°C.	Scorbutigène + Lactate de Ca			
	AN	10	24°C.	Scorbutigène	β -carotène	0,075	26
	CN	10	24°C.	Scorbutigène	Ascorbate de sodium	5,0	26
TRAITÉS.....	TN	10	24°C.	Scorbutigène	Thiouracil	100,0	26
	AP	10	14°C.	Scorbutigène	β -carotène	0,075	26
	CF	10	14°C.	Scorbutigène	Ascorbate de sodium	5,0	26
	TF	10	14°C.	Scorbutigène	Thiouracil	100,0	26

TABLEAU II
Variations de la croissance, en g, selon divers traitements et l'exposition ou non au froid

JOUR DE LA MESURE	+24°C.				+14°C.							
	TÉMOINS			COBAYES TRAITÉS			TÉMOINS			COBAYES TRAITÉS		
	ON	T _z N	AN	CN	TN	OF	T _z F	AF	CF	TF		
-1.....	269,0 ± 5,32	266,5 ± 4,22	291,4 ± 5,85	281,4 ± 5,46	280,0 ± 4,28	295,0 ± 4,86	290,6 ± 6,54	294,7 ± 4,68	275,6 ± 4,47	285,0 ± 5,23		
0.....	272,8 ± 6,08	274,0 ± 4,68	294,0 ± 6,14	284,7 ± 5,96	288,3 ± 4,57	309,8 ± 5,68	304,0 ± 7,49	304,4 ± 5,32	284,8 ± 5,29	296,4 ± 6,48		
2.....	278,0 ± 6,96	301,6 ± 6,36	303,8 ± 7,22	287,3 ± 6,79	303,6 ± 7,35	309,3 ± 5,72	313,6 ± 9,07	307,7 ± 6,17	287,6 ± 5,98	296,4 ± 6,52		
14.....	327,0 ± 10,12	356,3 ± 13,82	366,0 ± 11,98	394,1 ± 11,67	329,6 ± 11,54	352,0 ± 12,61	343,0 ± 14,15	350,7 ± 13,25	347,2 ± 9,12	333,6 ± 11,37		
26.....	245,9 ± 5,69	264,6 ± 8,98	306,2 ± 7,54	451,0 ± 14,72	222,6 ± 4,12	252,6 ± 4,53	265,3 ± 8,30	265,7 ± 5,05	407,0 ± 12,29	256,2 ± 6,08		
Variations totales :												
1. absolues.....	-26,9	-9,4	+12,2	+166,3	-65,7	-42,4	-39,1	-38,3	+122,2	-40,2		
2. en pourcentage....	-9,9	-3,4	+4,1	+58,4	-22,8	-14,4	-12,8	-12,6	+42,9	-13,5		
Valeurs de « p ».....	< 0,01	< 0,5	< 0,3	< 0,001	< 0,0001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001		

non, la croissance, bien que régulière, est relativement ralentie, particulièrement chez les animaux recevant du thiouracil (groupe *TN*). L'évolution initiale des courbes de croissance permet cependant d'observer que le cobaye supporte sans conséquences visibles l'extirpation de sa thyroïde.

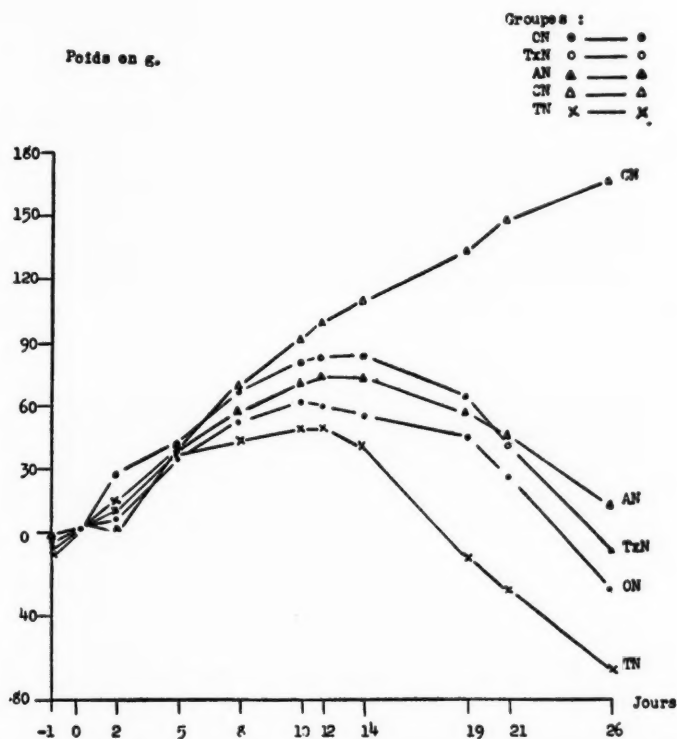


Figure 1. — Variations de la croissance chez les cobayes maintenus à 24°C.

A partir du douzième jour, cependant, après avoir atteint un sommet de croissance plus ou moins élevé (tableau II), tous les animaux carencés présentent une chute progressive du poids, qui sera de beaucoup plus marquée, en fin d'expérience, dans le groupe *TN*. Par ailleurs, en com-

parant la croissance totale des animaux des groupes *TxN* (figure 4) et *AN* avec celle des animaux non traités (groupe *ON*, figure 3), il est possible de constater que la thyroïdectomie, comme le traitement à la vitamine A, bien que beaucoup moins efficace que ce dernier cependant, diminue l'importance de la chute de poids et assure une survie prolongée des

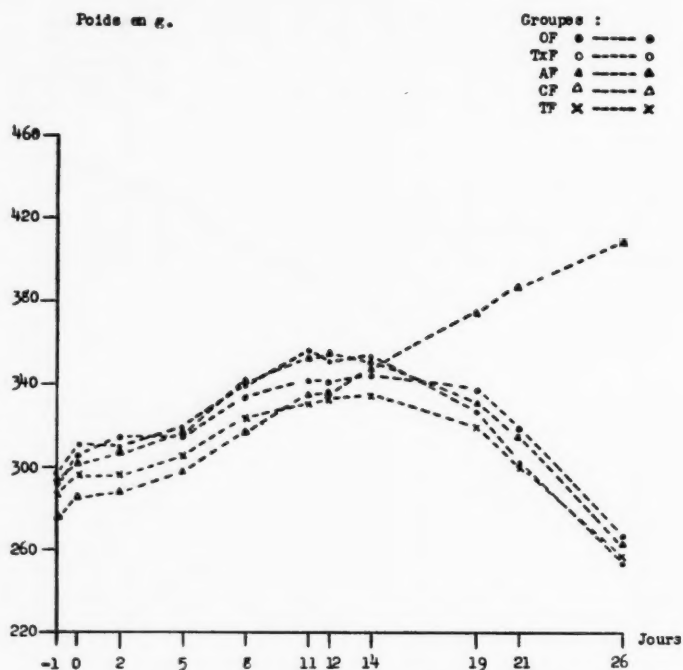


Figure 2. — Variations de la croissance chez les cobayes maintenus à 14°C.

animaux carencés : la déperdition de poids qui est, en effet, très marquée chez les animaux non traités ($p < 0,01$), n'apparaît pas significative chez les animaux thyroïdectomisés ($p > 0,5$) ou recevant de la vitamine A ($p > 0,3$).

Au froid, la croissance globale est diminuée dans tous les groupes : il est, en effet, facile d'observer l'action dépressive du froid en comparant



Figure 3. — Aspect d'un cobaye scorbutique laissé à la température normale.



Figure 4. — Aspect d'un cobaye thyroïdectomisé laissé à la température normale.

la croissance des animaux normaux (groupes *CN* et *CF*), où il existe une différence terminale de 42,1 g. L'influence immédiate de l'exposition au froid varie cependant avec les groupes considérés : inexistante chez les animaux thyroïdectomisés (groupe *TxF*), où la courbe pondérale demeure inchangée, elle est peu marquée chez les animaux traités à la vitamine A (groupe *AF*) ou à la vitamine C (groupe *CF*) et, enfin, assez importante dans les groupes *OF* et *TF*.

La croissance est particulièrement ralentie chez les animaux carencés, qui atteignent leur plus haut poids vers le quatorzième jour de l'exposition au froid. La comparaison des courbes obtenues à la température normale (figure 1) et au froid (figure 2) montre, toutefois, que le froid affecte davantage la croissance des animaux thyroïdectomisés ou traités au thiouracil. Mais l'influence de la carence, très significative dans tous les groupes ($p < 0,001$), est quand même la plus importante chez les animaux non traités (groupe *OF*, figure 5), alors qu'elle apparaît passablement identique chez les animaux des groupes *TxF* (figure 6), *AF* (figure 7) et *TF* (figure 8).

Il ne serait, certes, toutefois pas inexact de prétendre qu'à la fin de l'expérience il n'apparaît exister aucune différence appréciable entre les différents groupes exposés au froid, à l'exception évidemment de la différence essentielle qui distingue, à partir du quatorzième jour, le groupe recevant de l'acide ascorbique des autres groupes. L'étroite similitude qui existe continuellement dans les variations de la croissance des animaux carencés explique, d'ailleurs, pourquoi il a semblé préférable de représenter ici les variations du poids corporel (figure 2) plutôt que celles de la croissance, ce qui aurait vraisemblablement résulté en une superposition indistincte des différentes courbes.

Résistance capillaire :

L'étude des résultats (tableau III) montre que, chez les animaux non traités laissés à la température normale (groupe *ON*), la résistance capillaire s'abaisse progressivement jusqu'à atteindre des valeurs très faibles après 20 jours de carence. Chez les animaux traités à l'acide ascorbique (groupe *CN*), au contraire, la résistance capillaire s'élève dès le début de l'expérience ; l'augmentation est cependant fugace, puisque la résistance capillaire redevient normale vers le quatorzième jour, pour



Figure 5. — Aspect d'un cobaye scorbutique exposé au froid.

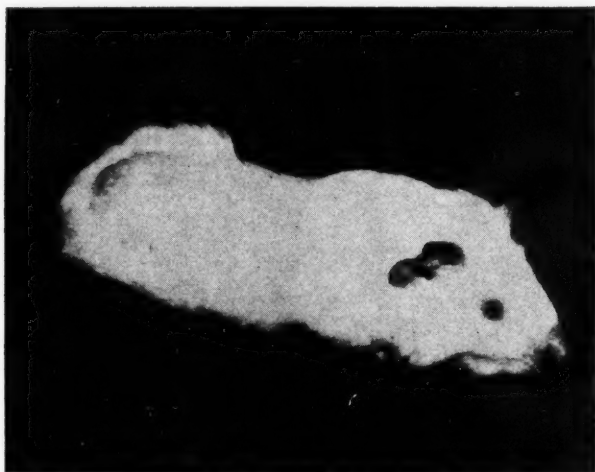


Figure 6. — Aspect d'un cobaye thyroidectomisé exposé au froid.



Figure 7. — Aspect d'un cobaye scorbutique exposé au froid et recevant du β -carotène.



Figure 8. — Aspect d'un cobaye scorbutique exposé au froid et recevant du thiouracil.

TABLEAU III

Variations de la résistance capillaire, en cm de Hg, selon divers traitements et l'exposition ou non au froid

JOUR DE LA MESURE	+24°C.						+14°C.					
	TÉMOINS			COBAYES TRAITÉS			TÉMOINS			COBAYES TRAITÉS		
	ON	TxN	AN	CN	TN	OF	TxP	AF	CF	TF		
-1.....	13,5 ± 0,32	29,2 ± 0,30	13,2 ± 0,30	13,0 ± 0,32	13,0 ± 0,30	13,5 ± 0,34	30,2 ± 0,40	13,7 ± 0,34	13,6 ± 0,35	13,2 ± 0,30		
0.....	13,0 ± 0,30	30,2 ± 0,60	13,5 ± 0,32	13,2 ± 0,34	13,2 ± 0,30	15,2 ± 0,40	40,2 ± 0,64	18,8 ± 0,42	18,8 ± 0,48	16,0 ± 0,38		
2.....	12,2 ± 0,40	17,7 ± 0,42	15,7 ± 0,45	16,2 ± 0,48	20,2 ± 0,50	10,7 ± 0,30	15,9 ± 0,35	10,9 ± 0,30	12,4 ± 0,40	26,2 ± 0,59		
14.....	6,5 ± 0,26	5,5 ± 0,18	10,2 ± 0,32	12,5 ± 0,35	5,0 ± 0,25	2,5 ± 0,11	16,2 ± 0,25	4,8 ± 0,15	8,4 ± 0,22	12,2 ± 0,32		
20.....	2,0 ± 0,14	9,9 ± 0,34	6,0 ± 0,22	9,2 ± 0,28	6,0 ± 0,20	4,3 ± 0,17	13,2 ± 0,22	5,4 ± 0,20	7,0 ± 0,18	10,2 ± 0,24		
26.....	4,5 ± 0,30	19,7 ± 0,45	8,1 ± 0,25	9,0 ± 0,20	22,2 ± 0,45	8,8 ± 0,22	75,0 ± 0,00	29,7 ± 0,46	10,2 ± 0,24	75,0 ± 0,00		
Variations totales :												
1. absolues.....	- 8,5	-10,0	- 5,4	- 4,2	+ 9,0	- 6,4	+34,8	+10,9	- 8,6	+59,0		
2. en pourcentage.....	-65,4	-33,7	-40,0	-31,8	+68,2	-42,1	+86,6	+58,0	-45,7	+368,7		
Valeur de « p ».....	< 0,001						< 0,001					

se stabiliser, par la suite, à des valeurs légèrement inférieures aux valeurs initiales.

L'administration de vitamine A (groupe AN) entraîne également une légère augmentation de la résistance capillaire, qui est cependant moins durable que dans le groupe CN : le traitement à la vitamine A diminue toutefois la chute de la résistance capillaire provoquée par la carence en vitamine C. Mais le fait le plus remarquable est certes l'augmentation considérable de la résistance capillaire résultant de l'ablation de la thyroïde chez les animaux du groupe TxN : l'influence de la thyroïdectomie est immédiate et permet, pendant toute la durée de l'expérience, un maintien de la résistance capillaire à des valeurs incomparablement supérieures aux valeurs très basses observées chez les animaux carencés non traités. Il en est de même pour le traitement au thiouracil qui prévient efficacement la chute marquée de la résistance capillaire occasionnée par l'évolution de la carence en vitamine C.

Enfin, l'ascension terminale de la résistance capillaire observée chez tous les animaux carencés semble traduire le réflexe de défense hypophyso-surrénal à l'établissement de l'inanition qui accompagne la phase terminale de l'avitaminose C. Le fait, d'ailleurs, que l'administration d'acide ascorbique empêche ce phénomène de se produire chez les animaux qui en reçoivent semble confirmer une telle explication ; mais seul le dosage de l'excrétion urinaire de la vitamine pourrait véritablement trancher la question, et ce problème particulier constituera l'objet de travaux ultérieurs.

L'exposition au froid entraîne une élévation de la résistance capillaire dans tous les groupes : cette augmentation, qui est la moins marquée et très fugace chez les animaux non traités (groupe OF) est cependant très importante chez les animaux thyroïdoprives (groupe TxF). De plus, la chute de la résistance capillaire observée chez les animaux carencés non traités est plus précoce et plus importante au froid. Enfin, la réascension de la résistance capillaire qui, dans tous les groupes, est aussi plus importante au froid (figure 10) qu'à la température normale (figure 9), est de beaucoup la plus élevée dans les groupes privés de fonction thyroïdienne (TxF et TF).

Autopsie :

Les résultats obtenus à l'autopsie ont été résumés au tableau IV.

a) Mortalité :

Le traitement à la vitamine A ainsi que la thyroïdectomie ont diminué légèrement le taux de mortalité des animaux carencés mainte-

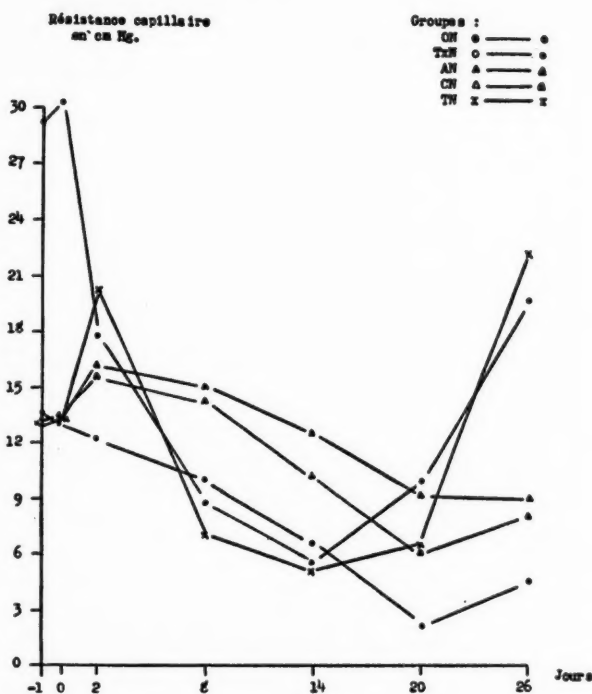


Figure 9. — Variations de la résistance capillaire chez les cobayes maintenus à 24°C.

nus à la température normale. Par ailleurs, l'exposition au froid a augmenté la survie des animaux traités à la vitamine A, alors que, dans les mêmes conditions, le taux de mortalité des animaux thyroïdectomisés est demeuré inchangé. Or, puisque la thyroïdectomie (ou la surrénalec-
tomie) empêche la survie de l'animal exposé au froid, alors que l'animal

normal peut indéfiniment tolérer cette condition, il semble que les résultats actuels aient été rendus possibles par une exposition relativement courte à un froid d'intensité assez faible ; il faut, de plus, se rappeler que la durée de survie des animaux hypothyroïdiens au froid est à un certain degré dépendante de leur poids corporel (29).

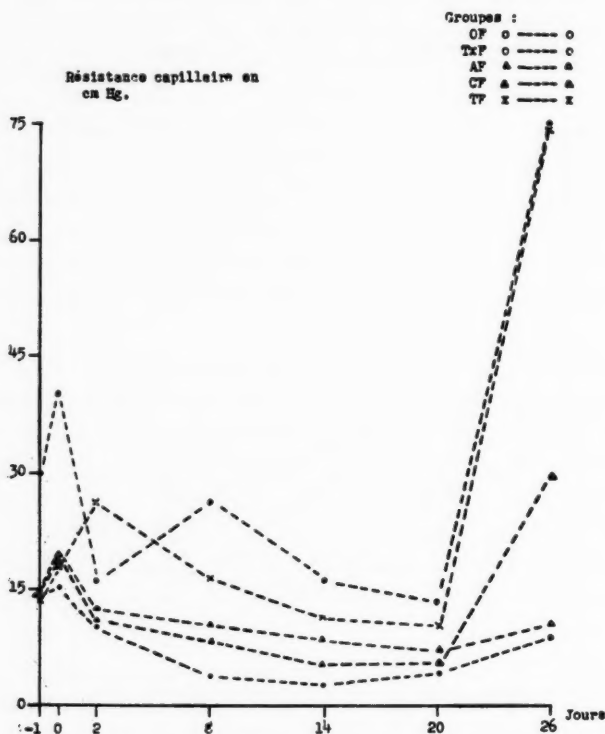


Figure 10. — Variations de la résistance capillaire chez les cobayes maintenus 14°C.

Par contre, le traitement au thiouracil, à la température normale, a considérablement augmenté la mortalité des animaux du groupe *TN* ; l'exposition au froid a, cependant, modifié l'effet du thiouracil en abaissant le taux de mortalité de 40 pour cent. Enfin, l'administration de vitamine C a assuré la survie des animaux exposés ou non au froid,

TABLEAU IV

Observations faites à l'autopsie consécutive à la première expérience

GROUPES	SIGLES DES GROUPES	MORTA- LITÉ, en %	POIDS CORPOREL, en g	HÉMO- RAGIES, en %	SURRÉNALES (Poids, en mg)		TESTICULES (Poids, en mg)		ACIDE ASCORBIQUE (mg/g)			THYROÏDE (Hauteur de l'épithélium en μ)
					Absolu	%	Absolu	%	Surrénales	Foie	Cœur	
+24°C.	ON	40,0	245,4 \pm 5,86	50,0	227,7 \pm 9,76	92,8	0,98 \pm 0,08	39,9	0,035 \pm 0,003	0,030 \pm 0,002	0,020 \pm 0,001	5,92 \pm 0,56
	TxN	25,0	264,7 \pm 9,00	43,8	245,3 \pm 11,38	92,7	1,08 \pm 0,09	40,8	0,074 \pm 0,008	0,060 \pm 0,004	0,055 \pm 0,005	
	AN	20,0	306,2 \pm 7,56	30,5	319,9 \pm 14,56	104,5	0,70 \pm 0,08	28,1	0,080 \pm 0,008	0,072 \pm 0,005	0,060 \pm 0,006	50,4 \pm 0,47
	CN	0,0	451,0 \pm 14,72	0,0	180,8 \pm 8,42	40,1	2,14 \pm 0,10	47,4	0,322 \pm 0,025	0,118 \pm 0,009	0,094 \pm 0,009	3,84 \pm 0,28
	TN	60,0	222,3 \pm 4,20	40,5	261,9 \pm 12,23	117,8	0,64 \pm 0,07	28,8	0,025 \pm 0,002	0,018 \pm 0,002	0,015 \pm 0,001	7,84 \pm 0,62
+14°C.	OF	50,0	234,4 \pm 5,80	75,0	265,6 \pm 9,28	113,3	1,09 \pm 0,09	44,4	0,051 \pm 0,004	0,040 \pm 0,003	0,034 \pm 0,002	7,88 \pm 0,54
	TxF	25,0	256,0 \pm 7,86	66,7	369,8 \pm 14,69	144,4	1,18 \pm 0,09	46,1	0,031 \pm 0,003	0,025 \pm 0,002	0,020 \pm 0,001	
	AF	10,0	253,2 \pm 5,28	50,0	259,1 \pm 9,92	102,3	1,35 \pm 0,10	53,3	0,088 \pm 0,012	0,070 \pm 0,009	0,055 \pm 0,006	7,70 \pm 0,50
	CF	0,0	406,4 \pm 12,43	0,0	196,7 \pm 8,76	48,4	2,24 \pm 0,11	55,1	0,441 \pm 0,029	0,144 \pm 0,020	0,112 \pm 0,010	6,58 \pm 0,42
	TF	20,0	245,4 \pm 6,12	58,5	298,2 \pm 10,48	121,5	1,26 \pm 0,08	51,3	0,054 \pm 0,005	0,041 \pm 0,004	0,035 \pm 0,002	9,79 \pm 0,64

alors que la carence a entraîné un taux de mortalité relativement élevé, qui a même été augmenté par l'exposition au froid.

b) Hémorragies :

La thyroïdectomie, de même que les traitements à la vitamine A ou au thiouracil, ont diminué, aussi bien au froid qu'à la température normale, les manifestations hémorragiques observées chez les animaux carencés. De plus, l'exposition au froid semble accélérer l'apparition des hémorragies et augmenter leur étendue.

c) Surrénales :

A la température normale, il est possible d'observer une hypertrophie considérable des surrénales chez les animaux qui ne reçoivent aucun apport exogène d'acide ascorbique. L'étude comparative du poids de l'organe et du poids corporel permet les mêmes constatations, avec peut-être cette différence que l'hypertrophie la plus marquée s'observe ici chez les animaux traités au thiouracil.

L'exposition au froid produit une légère augmentation du poids des surrénales chez les animaux recevant de l'acide ascorbique, et augmente l'hypertrophie surrénale des animaux carencés. Cette augmentation est particulièrement importante chez les animaux thyroïdoprives, où le poids des surrénales a marqué un gain de 124,5 g. Enfin, dans le groupe AF, où l'exposition au froid a semblé provoquer une diminution de l'hypertrophie surrénalienne, le rapport du poids de l'organe sur le poids de corporel permet de retrouver les chiffres observés à la température normale. Après comparaison avec le groupe OF, il reste cependant que le traitement à la vitamine A n'entraîne pas l'hypertrophie surrénale observée à la température normale.

d) Testicules :

Le poids du testicule apparaît nettement abaissé au cours du scorbut. De plus, les traitements à la vitamine A ou au thiouracil semblent accentuer cette atrophie. Par contre, l'exposition au froid diminue quelque peu l'influence de la carence sur le poids testiculaire.

Des lésions dégénératives du testicule ont déjà été observées chez le rat recevant des doses modérément élevées de vitamine A (13) ; chez

les cobayes cependant, c'est la première fois qu'une telle atrophie testiculaire est signalée au cours du traitement à cette même vitamine. Or, le fait que l'administration du thiouracil produise une lésion identique laisse supposer l'influence de l'hypophyse dans la production d'une telle lésion : une telle conception reste d'ailleurs très plausible puisque, par suite de l'antagonisme des diverses hormones hypophysaires, l'hypersécrétion de thyrotrophine et de corticotrophine devrait s'accompagner d'une diminution de gonadotrophine, qui entraînerait secondairement l'atrophie testiculaire observée. Un tel phénomène ne paraît cependant pas vérifié chez l'homme, où de petites doses de vitamine A semblent posséder un effet nettement stimulant sur l'épithélium germinal du testicule (10).

Enfin, peut-être faudrait-il mentionner qu'il nous a semblé exister une certaine relation, chez le cobaye scorbutique, entre le poids des surrénales et celui des testicules : il a, en effet, été possible d'observer à plusieurs reprises que le volume des testicules variait en raison inverse du poids des surrénales.

e) *Acide ascorbique :*

À la température normale, l'administration de vitamine A et la thyroïdectomie favorisent la rétention tissulaire en acide ascorbique des animaux carencés. Par contre, le traitement au thiouracil abaisse d'une façon importante la teneur des surrénales en cette même vitamine.

L'exposition au froid permet également une plus grande conservation de l'acide ascorbique dans les surrénales, sauf toutefois chez les animaux thyroïdectomisés qui accusent une chute importante et très significative ($p < 0,001$) de leur concentration tissulaire. La teneur relativement élevée des surrénales en acide ascorbique, chez les animaux exposés au froid, doit être considérée et interprétée comme résultant de la conservation de la vitamine par l'animal *stressé*.

f) *Thyroïde :*

Les résultats obtenus par la mesure de la hauteur de l'épithélium thyroïdien montrent, une fois de plus, que l'activité thyroïdienne est effectivement accrue par la carence en vitamine C. D'autre part, les résultats actuels confirment les résultats antérieurs concernant l'influence du traitement à la vitamine A et permettent, de plus, d'identifier le rôle

du thiouracil sur la fonction thyroïdienne. L'hypertrophie et l'hyperplasie de la glande sont ici la conséquence de l'action antithyroïdienne du thiouracil qui, en s'opposant à la synthèse de thyroxine, diminuant ainsi son taux de sécrétion par la thyroïde, favorise une hypersécrétion de l'hormone thyroïdienne, qui provoquera à son tour l'hyperplasie de l'organe cible : il s'agit, en fait, d'une hypertrophie par hypofonctionnement.

D'autre part, l'augmentation de la hauteur de l'épithélium thyroïdien, au cours de l'exposition au froid, n'est apparente que chez les animaux carencés, alors que la thyroïde ne subit aucun changement appréciable chez les animaux recevant de la vitamine C. Il semble cependant que l'hyperplasie engendrée par l'administration de vitamine A ou du thiouracil soit un peu moins importante au froid qu'à la température normale.

Enfin, l'examen autopsique a montré la réalité de la thyroïdectomie chez les animaux du groupe *TxF* (tableau IV) un seul animal, qui a d'ailleurs été retiré de l'expérience, a présenté une hypertrophie importante de l'isthme thyroïdien qui avait vraisemblablement échappé à l'exérèse totale. Chez cet animal, la croissance totale a été augmentée de 15,2 pour cent comparativement à la déperdition terminale de poids observée chez les animaux où l'exérèse fut complète ; par contre, la résistance capillaire y a subi une chute progressive comparable à celle observée chez les animaux non traités (groupe *OF*), et la valeur terminale de 15,2 cm de Hg marque une diminution de 60,0 cm de Hg sur les chiffres trouvés chez les animaux totalement thyroïdectomisés.

Discussion

L'analyse des résultats concernant l'influence de la carence en vitamine C, de même que l'administration de vitamine A ou de vitamine C sur la croissance et la résistance capillaire de cobayes soumis à un régime scorbutigène, a déjà été faite précédemment [expérience 3 (15) et expérience 2 (17)] et les résultats actuels confirment, une fois de plus, les résultats obtenus antérieurement. Nous ne ferons que rappeler ici, en opposition toujours avec les observations de Meyer et McCormick (20), l'effet favorable qu'exerce la vitamine A sur l'établissement et l'évolution de la carence en vitamine C.

Les résultats obtenus par l'ablation de la thyroïde chez des cobayes ultérieurement soumis à un régime scorbutigène apportent cependant des faits nouveaux qui méritent particulièrement d'être mis en évidence. Le fait que la thyroïdectomie, par rapport à l'animal intact, augmente la survie ainsi que la teneur en vitamine C des organes du cobaye soumis à un régime scorbutigène, est vraisemblablement la conséquence de l'abaissement du métabolisme, faisant ainsi pendant au fait plusieurs fois observé que l'administration de thyroxine ou d'hormone thyroïdienne, chez le cobaye normal ou scorbutique, entraîne une diminution importante de la teneur des tissus en acide ascorbique.

Mais la diminution des hémorragies de même que l'augmentation de la résistance capillaire font reconnaître l'importance de l'hyperactivité thyroïdienne dans les manifestations hémorragiques du scorbut. De plus, le fait que la thyroïdectomie prévient, du moins partiellement, la chute progressive de la résistance capillaire occasionnée par la carence montre que l'hypofonctionnement cortical n'est pas seul impliqué dans l'augmentation de la fragilité capillaire du scorbut.

Les mêmes constatations peuvent être faites chez les animaux traités au thiouracil, avec cette différence toutefois que l'administration du thiouracil diminue la durée de survie et la concentration tissulaire en acide ascorbique des animaux laissés à la température normale. Or, puisque de tels phénomènes ne sont pas retrouvés chez les animaux exposés au froid, il est possible que la dose de thiouracil utilisée à la température normale produise un effet toxique qui serait partiellement neutralisé par l'hyperthyroïdie présente au froid. D'ailleurs, par suite de l'effet dépressif du thiouracil sur la croissance (9), il est également possible que l'animal devienne beaucoup moins résistant à la carence et succombe plus facilement à l'inanition.

Il serait peut-être indiqué de comparer ici le mécanisme d'action sur l'inhibition thyroïdienne du thiouracil et de la vitamine A : les deux substances sont également thyroïdiennes et dépriment également le métabolisme de base, mais, puisque le thiouracil détermine une hypertrophie de la thyroïde, alors que la vitamine A réduit le volume de la glande, il faut conséquemment reconnaître un mode d'action différent. Pour le thiouracil, qui s'oppose à la production ou à la synthèse de la

thyroxine par blocage de l'hallogénéation finale, il est facilement admissible que la diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang provoque la libération de thyrotrophine hypophysaire qui sera responsable de l'hypertrophie et de l'hyperplasie thyroïdienne observées. L'administration de thiouracil détermine, en définitive, une thyroïdectomie fonctionnelle qui, comme l'ablation chirurgicale de la glande, entraîne secondairement une augmentation du taux circulant de thyrotrophine, soit par stimulation de sa sécrétion dans l'hypophyse, soit par absence de son inactivation normale par le tissu thyroïdien.

Quant à l'action de la vitamine A, qui détermine une diminution du poids de la thyroïde tant chez l'animal normal que chez l'animal traité au thiouracil (21), une brève explication en a été donnée antérieurement [expérience 3 (15)]. Qu'il suffise de rappeler ici que la double liaison de la vitamine A peut s'emparer de l'iode de la thyroxine (3), rendant ainsi cette dernière inactive et abaissant conséquemment le métabolisme de base ; le composé vitamine A iode ainsi formé, à l'instar de la thyroxine, déprimerait subséquemment la sécrétion de thyrotrophine hypophysaire, diminuant ainsi le volume de la thyroïde.

D'autre part, la carence en acide ascorbique, semble empêcher l'involution surrénalienne accompagnant la thyroïdectomie ou le traitement prolongé au thiouracil. De nombreux travaux, faits sur le rat, ont en effet montré la constance de l'involution de la surrénale à la suite du traitement au thiouracil (2, 5, 19, 26 et 29). Certains auteurs (7 et 12) ont même affirmé, à la suite des travaux de Leblond et Gross (11), qui avaient remarqué une diminution du poids de la surrénale chez le rat thyroïdectomisé exposé au froid, que la diminution de l'activité corticale, dans la réponse du rat hypothyroïdien exposé au froid, était subordonnée à la thyroïde. Il était en effet logique de penser que, si l'hyperthyroïdie entraîne l'hypercorticalisme (4, 27 et 28), l'hyperthyroïdie entraînera l'hypofonctionnement cortical. Or, non seulement une telle conception n'est pas vérifiée en l'absence de vitamine C, mais elle est même complètement inversée, puisque la thyroïdectomie, comme le traitement au thiouracil, provoque une augmentation de l'hypertrophie surrénalienne accompagnant la carence en acide ascorbique.

D'ailleurs, si l'on admet avec Zarrow (30) que l'involution surrénale est due à une diminution de la sécrétion hypophysaire de corticotrophine par suite de l'excessive production d'hormone thyroïdienne consécutive à l'administration du thiouracil, il est facile de prévoir que l'évolution de la carence en vitamine C, à laquelle se greffe ou non l'exposition au froid, perturbera à nouveau la sécrétion hypophysaire par une élaboration accrue de corticotrophine.

Enfin, l'augmentation du poids de la surrénale est la plus marquée chez les animaux thyroïdectomisés où il n'existe déjà plus (ou du moins très peu) de thyrotrophine hypophysaire : ainsi, puisque la surrénale de l'animal hypothyroïdien a conservé sa sensibilité à la corticotrophine (30), il est très exact de trouver une diminution de la teneur des surrénales en acide ascorbique chez le cobaye thyroïdectomisé exposé au froid, où l'augmentation de la sécrétion corticotrophique augmentera la déplétion vitaminique dans les surrénales. Ce phénomène a d'ailleurs été confirmé chez le rat hypothyroïdien exposé au froid (8), chez qui l'administration d'hormone corticotrope entraîne une réponse surrénalienne plus grande que chez l'animal normal.

Conclusion

La thyroïdectomie augmente effectivement la survie des cobayes soumis à un régime scorbutigène et, à la température normale, favorise la rétention de l'acide ascorbique dans les tissus.

Dans les conditions expérimentales actuelles, l'administration de thiouracil n'a prolongé la durée de survie que chez les animaux exposés au froid.

Enfin, la carence en acide ascorbique empêche l'involution surrénale normalement observée après thyroïdectomie ou un traitement prolongé au thiouracil.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Influence de la thyroïdectomie, de la surrénalectomie et de l'hypophysectomie sur la croissance et la résistance capillaire du rat

L'étude de l'avitaminose C, de même que l'influence de l'administration de diverses vitamines et hormones chez des animaux normaux

ont progressivement orienté notre recherche vers un mécanisme endocrinien de régulation de la résistance capillaire. Or, afin de préciser la nature même de ce contrôle hormonal, et aussi d'en dissocier les différents éléments constitutifs, il nous est apparu nécessaire d'étudier, d'abord, l'influence de différentes hormones chez des animaux privés chirurgicalement de certaines fonctions endocrines et, ensuite, l'action propre des diverses trophines hypophysaires chez des animaux hypophysectomisés.

Avant donc d'entreprendre une telle série d'expériences, il nous a toutefois semblé important de considérer isolément l'influence respective et encore inconnue de l'exérèse des différentes glandes endocrines sur la résistance capillaire. Cette expérience préliminaire ne veut donc qu'étudier l'action spécifique de la surrénalectomie, de la thyroïdectomie et de l'hypophysectomie sur la résistance capillaire du rat.

Protocole expérimental

L'expérience a été effectuée chez des rats albinos mâles de souche Wistar, d'un poids moyen de 198,9 g (180 à 220 g) pour l'ensemble des rats normaux et surrénalectomisés ou thyroïdectomisés, et de 95,2 g (85 à 105 g) pour les animaux hypophysectomisés.

Les animaux furent répartis, dès le début de l'expérience, en quatre groupes d'au moins 20 animaux chacun, subséquemment soumis aux différentes opérations d'exérèse décrites dans le tableau V. Un premier groupe d'animaux non opérés, qui a constitué le groupe des témoins absolus, a, de plus, servi de point de comparaison.

Le régime de base de tous les animaux dont l'hypophyse fut gardée intacte, a consisté en cubes de nourriture Purina pour renards. Ce régime, distribué *ad libitum*, a cependant été complété par un apport de chlorure de sodium, pour les animaux surrénalectomisés, ou de lactate de calcium, pour les animaux thyroïdectomisés, en quantités suffisantes pour constituer, dans l'eau de boisson, des solutions à un pour cent. Quant aux animaux hypophysectomisés, ils ont été nourris *ad libitum* au régime de Shaw et Greep (25).

Dans tous les cas, les différentes opérations d'exérèse ont été pratiquées, sous une asepsie complète, immédiatement après les premières

TABLEAU V

*Protocole de la deuxième expérience chez des rats maintenus
à une température constante de 24°C.*

GROUPES	SIGLES DES GROUPES	NOMBRE D'ANIMAUX	RÉGIME	TRAITEMENTS
Témoins.....	N	30	Purina	Aucun
Rats opérés.	Sx	20	Purina + Chlorure de Na	Surrénalectomie
	Tx	20	Purina + Lactate de Ca	Thyroïdectomie
	SxTx	24	Purina + Chlorure de Na + Lactate de Ca	Surrénalectomie + Thyroïdectomie
	Hx	24	Shaw and Greep	Hypophysectomie

mesures du poids ou de la résistance capillaire : le jour de l'opération correspond donc au jour zéro de l'expérience. De plus, les animaux ont été maintenus dans des conditions de température constante (24°C.) pendant toute l'expérience, qui a duré 30 jours. Exception faite des exérèses initiales qui distinguent les différents groupes entre eux, aucun traitement ne fut administré aux animaux.

Enfin, quelques animaux de chacun des groupes furent sacrifiés le trente et unième jour, et les animaux restants furent utilisés dans des expériences ultérieures.

Résultats

Croissance :

Les résultats de la croissance, compilés dans le tableau VI sont représentés sur la figure 11. Il est évident que la croissance des animaux non opérés (groupe N), constante et régulière, est normale, et peut conséquemment servir de base de comparaison pour les autres groupes. D'autre part, bien que toutes les courbes de croissance enregistrées soient hautement significatives, elles apparaissent passablement différentes suivant le groupe considéré ou encore suivant la nature de l'intervention pratiquée.

TABLEAU VI
Variations du poids, en g., de rats ayant subi l'ablation de diverses glandes endocrines

JOUR DE LA MESURE	TÉMOINS	RATS OPÉRÉS			
		Surrénalectomie	Thyroidectomie	Surrénalectomie et thyroidectomie	Hypophysectomie
0.....	196,3 ± 3,76	189,4 ± 3,46	197,4 ± 3,82	212,7 ± 4,02	95,2 ± 1,76
1.....	201,8 ± 3,98	186,0 ± 3,24	192,2 ± 3,40	210,8 ± 4,01	93,7 ± 1,80
3.....	213,0 ± 4,24	189,2 ± 3,42	197,6 ± 3,68	213,5 ± 4,18	95,6 ± 1,78
7.....	229,5 ± 4,70	198,7 ± 4,37	223,7 ± 4,56	220,5 ± 4,54	98,0 ± 2,06
10.....	242,7 ± 5,12	209,7 ± 5,98	224,7 ± 4,61	217,7 ± 4,68	100,6 ± 2,20
15.....	259,0 ± 5,96	216,2 ± 5,29	252,0 ± 5,87	211,4 ± 4,46	101,4 ± 2,29
20.....	288,7 ± 7,04	243,5 ± 6,12	280,2 ± 6,79	209,0 ± 4,09	103,1 ± 2,41
25.....	309,8 ± 8,16	258,3 ± 6,87	296,6 ± 7,46	206,4 ± 3,94	106,8 ± 2,64
30.....	326,6 ± 9,24	272,7 ± 8,02	314,5 ± 8,22	201,6 ± 3,80	108,2 ± 2,78
Variations totales :					
1. absolues.....	+130,3	+83,3	+117,1	-11,1	+13,0
2. en pourcentage.....	+ 67,4	+44,0	+59,3	-4,3	+13,6
Valeurs de « p ».....	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001

En effet, alors que l'ablation de la thyroïde n'affecte que peu la croissance des animaux du groupe Tx (diminution totale de 13,2 g ou de 8,1 pour cent seulement), la surrénalectomie, au contraire, semble entraîner un ralentissement considérable de la croissance chez les animaux du groupe Sx (diminution terminale de 47,0 g ou de 23,4 pour

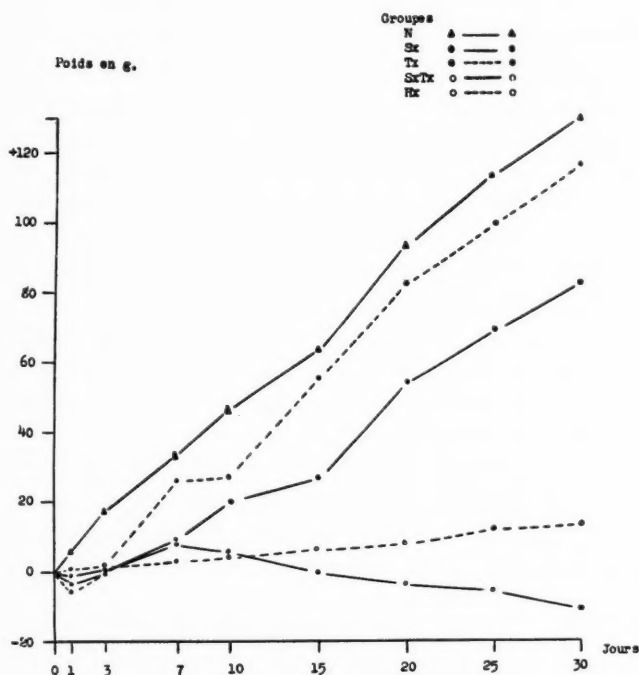


Figure 11. — Variations de la croissance de rats ayant subi l'ablation de diverses glandes endocrines.

cent). De même chez ces derniers, la reprise de la croissance, dans les suites opératoires, est beaucoup moins rapide que chez les animaux thyroïdoprives.

De plus, l'ablation de la thyroïde et des surrénales (groupe SxTx) est extrêmement nocive et, bien que les animaux aient accusé un faible gain de poids à la septième journée après l'intervention, celle-ci entraîne

l'arrêt de la croissance et une diminution totale de poids de 141,4 g comparativement aux animaux normaux non opérés.

Par contre, l'administration d'un régime approprié aux animaux hypophysectomisés a permis une survie totale et une reprise significative, bien que minime, de la croissance, se traduisant par une augmentation de 13,0 g en fin d'expérience.

Résistance capillaire :

Les variations de la résistance capillaire, tracées d'après les valeurs consignées dans le tableau VII, peuvent être suivies sur la figure 12. A l'exception toutefois du groupe non opéré (groupe N), où la résistance capillaire est pratiquement demeurée immuable tout au cours de l'expérience, toutes les valeurs recueillies sont hautement significatives et concluantes.

Chez les animaux surrénalectomisés (groupe Sx) d'abord, la résistance capillaire tombe brusquement à des valeurs extrêmement faibles dès les premières heures qui suivent l'opération et demeure ainsi abaissée tout au cours de l'expérience. L'ablation de la thyroïde (groupe Tx), par contre, entraîne une exaltation de la résistance capillaire à des valeurs maxima, qui s'observe encore plus précocement cependant chez les animaux hypophysectomisés (groupe Hx).

La double exérèse de la thyroïde et des surrénales (groupe SxTx), détermine également une augmentation terminale de la résistance capillaire à des valeurs maxima, mais l'évolution de la courbe suggère ici l'introduction de nouveaux facteurs que nous voulons discuter ultérieurement.

Autopsie :

L'observation attentive des animaux opérés, dans les suites opératoires, de même que l'examen autopsique, n'ont permis de mettre en évidence aucune trace d'infection qui aurait pu fausser les résultats recueillis au cours de cette expérience.

De plus, l'examen autopsique des animaux morts spontanément au cours de l'expérience ou sacrifiés à la fin de l'expérience a permis de vérifier le caractère absolu de l'exérèse initialement pratiquée, de même que l'absence de régénération de l'organe enlevé, ou encore de constater, chez les animaux hypophysectomisés, une atrophie nette des organes-cibles tributaires de la sécrétion hypophysaire.

TABLEAU VII
Variations de la résistance capillaire, en cm de Hg, de rats ayant subi l'ablation de diverses glandes endocrines

JOUR DE LA MESURE	TÉMOINS	RATS OPÉRÉS			
		Surrénalectomie	Thyroïdectomie	Surrénalectomie et thyroïdectomie	Hypophysectomie
0.....	14,0 ± 0,25	14,0 ± 0,25	14,0 ± 0,25	14,0 ± 0,25	14,0 ± 0,25
1.....	13,7 ± 0,40	6,5 ± 0,12	67,4 ± 0,40	27,7 ± 0,20	75,0 ± 0,00
3.....	14,7 ± 0,30	12,0 ± 0,20	75,0 ± 0,00	50,2 ± 0,34	75,0 ± 0,00
7.....	13,4 ± 0,34	15,9 ± 0,40	75,0 ± 0,00	65,2 ± 0,40	75,0 ± 0,00
10.....	14,0 ± 0,32	13,7 ± 0,32	75,0 ± 0,00	75,0 ± 0,00	75,0 ± 0,00
15.....	13,7 ± 0,28	8,4 ± 0,20	75,0 ± 0,00	20,2 ± 0,30	75,0 ± 0,00
20.....	14,2 ± 0,36	8,5 ± 0,20	75,0 ± 0,00	30,2 ± 0,26	75,0 ± 0,00
25.....	13,7 ± 0,32	8,4 ± 0,16	75,0 ± 0,00	75,0 ± 0,24	75,0 ± 0,00
30.....	13,2 ± 0,30	7,5 ± 0,12	75,0 ± 0,00	75,0 ± 0,20	75,0 ± 0,00
Variations totales :					
1. absolues.....	-0,8	-6,5	+61,0	+61,0	+61,0
2. en pourcentage....	-5,7	-46,5	+435,7	+435,7	+435,7
Valeurs de « p ».....	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Enfin, il semble intéressant de mentionner, comme corollaire à l'étude de la croissance, que le taux de mortalité, qui est nul chez les animaux non opérés, thyroïdectomisés ou hypophysectomisés, est cependant très élevé chez les animaux surrénalectomisés (25 pour cent) et

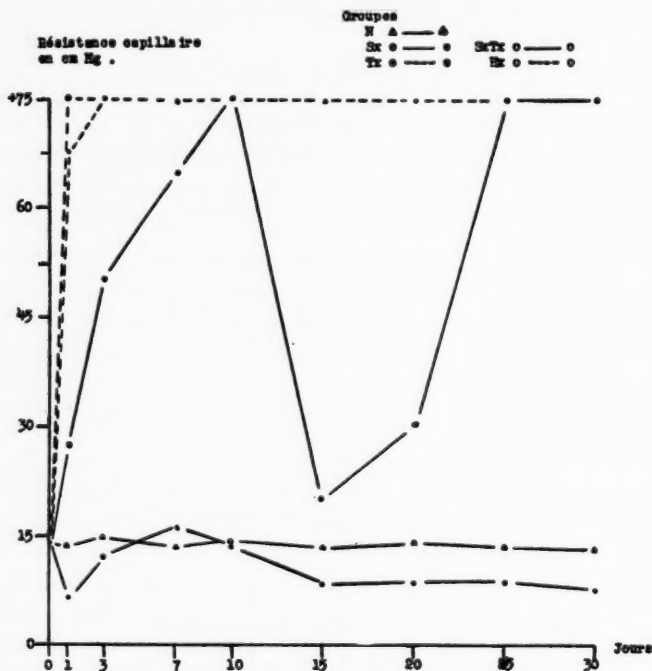


Figure 12. — Variations de la résistance capillaire de rats ayant subi l'ablation de diverses glandes endocrines.

davantage si ces animaux sont en même temps privés de leur fonction thyroïdienne (50 pour cent).

Discussion

L'expérience actuelle justifie ou confirme, en partie du moins, la prépondérance que nous avons jusqu'ici accordée à l'influence de la surrénale et de la thyroïde dans la régulation de la résistance capillaire. L'importance et l'antagonisme de cette double fonction nous sont

révélés par l'effet de la surrénalectomie qui, annihilant la sécrétion des hormones corticales, favorise la libre action de l'hormone thyroïdienne et détermine une chute drastique de la résistance capillaire, ou encore par l'effet de la thyroïdectomie qui, tarissant la production de l'hormone thyroïdienne, permet l'exaltation de la fonction corticale et l'augmentation de la résistance capillaire à sa valeur maxima.

De plus, l'absence d'une élévation de la résistance capillaire contemporaine du traumatisme chirurgical chez les animaux surrénalectomisés établit, d'une façon définitive, le relai cortical de la réponse immédiate de la résistance capillaire à l'agression déterminée par un agent *stressant* [expérience 1 (18)].

D'autre part, l'évolution de la courbe de résistance capillaire chez les animaux privés à la fois de leurs surrénales et de leur thyroïde amène à considérer la possibilité d'autres influences dans la régulation de la résistance capillaire.

En effet, si la chute de la résistance capillaire résulte de la perte de la fonction surrénalienne, et si son ascension est la conséquence de l'épuisement de la sécrétion thyroïdienne, il faut vraisemblablement admettre, chez les animaux sans thyroïde ni surrénales, l'intervention d'autres facteurs dont l'influence dépressive permettra d'expliquer le niveau relativement bas de résistance capillaire enregistré au quinzième jour de l'expérience.

Or, puisque ce phénomène n'est remarqué que chez les animaux à la fois privés de leurs surrénales et de leur thyroïde, et qu'il ne peut plus être observé chez les animaux hypophysectomisés, il semble que la manifestation de cette action dépressive soit conditionnée par la présence de l'hypophyse. Par ailleurs, même si le protocole de l'expérience actuelle ne permet pas de préciser la nature de cette influence, il apparaît fort peu indiqué d'en chercher l'origine en dehors de la sécrétion hypophysaire. Or les résultats d'une expérience non rapportée ici permettent d'exclure définitivement l'intervention du lobe postérieur de l'hypophyse, ses extraits déterminant en effet une augmentation importante de la résistance capillaire.

Il faudrait donc imputer soit à la somatotrophine ou soit encore aux gonadotrophines la chute de la résistance capillaire observée. Pour

L'hormone somatotrope, des expériences ultérieures (troisième et cinquième expériences) viendront, en effet, confirmer la réalité de son action dépressive sur la résistance capillaire. Quant à l'influence des gonadotrophines, des expériences en cours (non rapportées ici) ont montré que, si la trophine folliculinique était sans effet, la trophine lutéinique déterminait, chez le rat mâle hypophysectomisé, une chute nette et marquée de la résistance capillaire. Signalons en passant que ces mêmes hormones possèdent une action absolument inverse sur la résistance capillaire du rat femelle.

L'explication de la chute tardive de la résistance capillaire observée chez les animaux thyroïdo-surrénalectomisés laisse cependant inexplicée sa réascension subséquente. Or il est permis de prétendre que l'organisme, dont la fonction hypophysaire est réduite à la sécrétion de somatotrophine et de gonadotrophines, développera tôt ou tard la formation d'antihormones qui détermineront éventuellement l'absence complète de réponse à l'action de ces hormones, tout comme l'administration prolongée de toute trophine hypophysaire entraîne une désensibilisation importante de l'organisme à l'endroit de cette trophine (24). La réascension terminale de la résistance capillaire pourrait ainsi s'expliquer par la cessation de l'action dépressive des hormones somatotropes et gonadotropes, dont la brièveté d'action serait due soit à la formation d'antihormones ou soit au développement d'une résistance par l'organisme.

Enfin, la légère élévation observée au troisième jour dans la courbe extrêmement basse de la résistance capillaire des animaux surrénalectomisés pourrait peut-être s'expliquer par une libération des corticoïdes tissulaires traduisant ainsi un certain réflexe de défense de l'organisme privé de sa fonction corticale, ou simplement par le conditionnement par le *stress* des hormones corticales restantes. L'ascension observée est d'ailleurs de très courte durée et la résistance capillaire retrouve rapidement les valeurs enregistrées le lendemain de l'opération pour s'y maintenir immuable jusqu'à la fin de l'expérience.

Conclusion

De toutes les opérations d'exérèse pratiquées, seule la surrénalectomie détermine une chute importante et soutenue de la résistance capillaire.

L'hypophysectomie, par contre, s'accompagne d'une élévation immédiate de la résistance capillaire à des valeurs maxima, alors que la thyroïdectomie est légèrement plus lente à produire le même résultat.

De plus, la double ablation des surrénales et de la thyroïde, si elle détermine également une ascension maxima de la résistance capillaire, présente toutefois un type plus complexe de réponse, pour lequel une tentative d'explication est donnée.

Cette expérience aura enfin permis d'entrevoir la complexité du facteur endocrinien comme agent régulateur de la résistance capillaire et l'intérêt de la recherche que peut susciter la poursuite d'un tel problème, l'importance de sa compréhension étant la raison même de ce travail.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Étude de l'action de différentes préparations hormonales sur la croissance et la résistance capillaire du rat surrénalectomisé

Si la fonction corticale préside à l'ascension de la résistance capillaire, elle ne peut cependant exercer pleinement son action : la simple mesure de la résistance capillaire chez un individu normal est, en effet, suffisante à suggérer l'existence d'un principe antagoniste. Or, bien qu'ayant observé, à maintes reprises, l'influence extrêmement dépressive de l'hormone thyroïdienne sur la résistance capillaire, l'interprétation des résultats de l'expérience précédente a montré la nécessité d'admettre l'existence d'autres actions antagonistes qui, indépendante des fonctions corticales ou thyroïdiennes, sont cependant conditionnées par la présence de l'hypophyse.

Dans la poursuite de nos recherches sur le mécanisme régulateur de la résistance capillaire, il devenait donc nécessaire d'abord de préciser la nature exacte du principe actif de la sécrétion corticale et ensuite d'analyser la constitution même de cette influence antagoniste précédemment mentionnée. L'expérience actuelle étudie donc l'influence du remplacement des hormones corticales, en présence ou non de somatotrophine, sur la résistance capillaire de rats surrénalectomisés.

Protocole expérimental

L'expérience, dont une légende apparaît au tableau VIII a été effectuée chez des rats albinos mâles surrénalectomisés, d'un poids moyen de 156,9 g (140 à 175 g). Le régime de base, consistant en cubes de nourriture Purina pour renards, a été complété par un apport de chlorure de sodium, qui a été ajouté à l'eau de boisson en quantités suffisantes pour constituer une solution à un pour cent. Les animaux ont été nourris *ad libitum*, et ce régime a permis une survie totale chez ceux qui n'ont reçu aucune thérapeutique suppléante.

Les animaux furent divisés, dès le début de l'expérience, en six groupes de cinq animaux chacun, recevant les traitements décrits dans le tableau VIII. Tous les traitements ont débuté immédiatement après l'opération, qui correspond ainsi au jour zéro de l'expérience. De plus, les substances hormonales, préparées en solution aqueuse, ont toutes été administrées en injections sous-cutanées.

Les animaux ont été maintenus dans des conditions de température constante (24°C.) pendant toute l'expérience, qui a duré cinq jours. Une autopsie de tous les animaux fut faite le sixième jour, dont il ne sera cependant pas tenu compte ici.

*Résultats**Croissance :*

Les résultats de la croissance, compilés dans le tableau IX ont été représentés sur la figure 13. L'étude des courbes montre, malgré l'absence de signification statistique des résultats, une différence importante dans la réponse de la croissance aux divers traitements.

En prenant comme base de comparaison la courbe pondérale des animaux non traités, il est, en effet, possible de reconnaître une influence nettement favorable aux traitements à la désoxycorticostérone (groupe DCA) et à l'hormone somatotrope (groupe STH) ; cette action apparaît même fortement favorisée ou augmentée par l'association des deux substances (groupe DCA + STH).

Par ailleurs, si l'administration de cortisone n'entraîne aucune augmentation de poids chez les animaux du groupe CO, elle n'exerce pas

TABLEAU VIII

Protocole de la troisième expérience chez des rats surrénalectomisés maintenus à une température constante de 28°C.

GROUPES	SIGLES DES GROUPES	NOMBRE D'ANI- MAUX	DIÈTE	TRAITEMENTS		
				Nature	Dose* en mg	Durée en jours
Témoins.....	0	5	Purina			
RATS TRAITÉS	CO	5	Purina + Chlorure de Na	Cortisone	2,5	5
	DCA	5	"	Déoxycorticostérone	2,5	5
	STH	5	"	Somatotrophine	4,0	5
	CO+STH	5	"	Cortisone et somatotrophine	2,5 + 4,0	5
	DCA+STH	5	"	Déoxycorticostérone et somatotrophine	2,5 + 4,0	5

* Toutes les hormones sont administrées en injections sous-cutanées.

TABLEAU IX

Variations de la croissance, en g, de rats surrénalectomisés recevant divers traitements hormonaux

JOUR DE LA MESURE	TÉMOINS	RATS TRAITÉS			
		CO	DCA	STH	CO+STH DCA+STH
0.....	154,0 ± 8,73	164,0 ± 10,24	156,0 ± 7,17	167,0 ± 9,42	147,0 ± 10,79
4.....	159,2 ± 8,35	164,8 ± 10,58	167,4 ± 8,00	178,8 ± 9,06	163,4 ± 11,20
Variations totales :					
1. absolues.....	+5,2	+11,4		+11,8	+3,6
2. en pourcentage.....	+3,4	+7,3		+7,1	+2,3
Valeurs de « p ».....	>0,7	>0,5		>0,5	>0,5

non plus d'action dépressive : l'absence de variations de la courbe pondérale résulte donc vraisemblablement de l'importance relativement faible de la dose de cortisone administrée.

Il ne fait aucun doute que, si avec une dose plus faible, la croissance aurait probablement été plus forte, à dose plus forte, il y aurait probablement eu catabolisme accéléré. Il semble donc que la dose choisie ici soit intermédiaire entre la dose anabolique (plus faible) et la dose catabolique (plus forte).

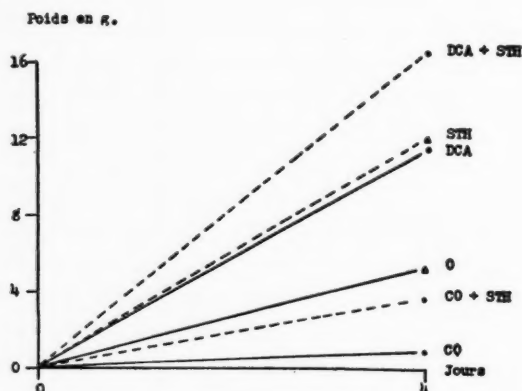


Figure 13. — Variations de la croissance de rats surrénalectomisés recevant divers traitements hormonaux.

Son association à la somatotrophine (groupe $CO + STH$) permet, cependant, une légère augmentation de poids qui traduit, une fois de plus, l'effet favorable de cette dernière hormone sur la croissance.

Enfin, pour clore cette étude de la croissance, signalons qu'aucune mortalité n'a été enregistrée dans aucun groupe au cours de l'expérience.

Résistance capillaire :

Les variations de la résistance capillaire, référant aux valeurs représentées dans le tableau X, peuvent être suivies sur la figure 14. L'analyse statistique des résultats montre, à l'opposé des résultats de la croissance, que toutes les valeurs recueillies sont hautement significatives

TABLEAU X

Variations de la résistance capillaire, en cm de Hg, chez des rats surrénalectomisés recevant divers traitements hormonaux

JOUR DE LA MESURE	TÉMOINS	RATS TRAITÉS				
		CO	DCA	STH	CO+STH	DCA+STH
0.....	15,2 ± 0,18	15,2 ± 0,18	15,2 ± 0,18	15,2 ± 0,18	15,2 ± 0,18	15,2 ± 0,18
4.....	6,8 ± 0,05	16,8 ± 0,28	13,4 ± 0,07	4,5 ± 0,06	11,0 ± 0,19	5,5 ± 0,08
Variations totales :						
1. absolues.....	- 8,4	+ 1,6	- 1,8	-10,7	- 4,2	- 9,7
2. enpourcentage.	-55,3	+10,5	-11,8	-70,4	-27,6	-63,8
Valeurs de « p »....	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

($p < 0,001$) ; l'influence des divers traitements est, toutefois, ici bien différente de leur action sur la croissance.

L'administration de somatotrophine (groupe *STH*) détermine, en effet, une diminution considérable de la résistance capillaire à des chiffres bien inférieurs aux valeurs déjà très basses observées chez les animaux non traités (différence de 15,1 pour cent). L'adjonction de désoxycorticostérone (groupe *DCA + STH*) est absolument impuissante à prévenir cette action fortement dépressive de la somatotrophine qui, bien que passablement moindre, s'exerce même en présence de cortisone (groupe *CO + STH*).

De même, si l'administration de désoxycorticostérone (groupe *DCA*) permet un maintien de la résistance capillaire à des valeurs relativement élevées, seul le traitement à la cortisone (groupe *CO*) entraîne une augmentation de la résistance capillaire : la faible importance de cette augmentation semble toutefois pouvoir d'expliquer par l'utilisation d'une dose relativement faible de cortisone, de même que par la courte durée de son administration. D'ailleurs, il ne faut pas oublier que la cortisone est

injectée ici à des animaux surrénalectomisés qui présentent, par conséquent, une certaine exaltation de leur fonction thyroïdienne (6).

Discussion

L'expérience actuelle a permis de confirmer, de façon définitive, d'une part l'influence extrêmement dépressive de la surrénalectomie sur la résistance capillaire et, d'autre part, l'importance primordiale du rôle de la fonction corticale dans le maintien d'une résistance capillaire normale.

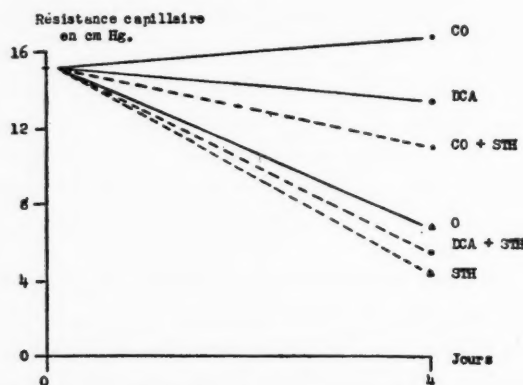


Figure 14. — Variations de la résistance capillaire de rats surrénalectomisés recevant divers traitements hormonaux.

De plus, l'administration isolée de désoxycorticostérone et de cortisone a permis de dissocier leurs effets respectifs sur la résistance capillaire et d'attribuer principalement aux glucocorticoïdes la spécificité de l'action connue des hormones corticales sur un tel phénomène. Une pareille conclusion n'exclut évidemment pas la réalité de l'influence de la désoxycorticostérone sur la résistance capillaire, mais ne fait qu'établir la primauté de l'action de la cortisone. Une expérience ultérieure viendra préciser la nature de l'action de la désoxycorticostérone sur la résistance capillaire : qu'il suffise de rappeler ici son action antithyroïdienne (6), qui serait déjà suffisante à améliorer la résistance capillaire abaissée par la surrénalectomie.

L'observation, enfin, de l'action fortement dépressive de la somatotrophine sur la résistance capillaire justifie donc l'hypothèse antérieurement émise de la complexité du principe qui, chez l'individu normal, antagonise l'action de la cortisone et oblige ainsi à considérer l'intervention d'un nouveau facteur dans la régulation de la résistance capillaire.

La nature même de l'action de la somatotrophine est reconnue par son effet antagoniste à l'égard des hormones corticales (cortisone et désoxycorticostérone), et l'indépendance de son action est, de plus, prouvée par la persistance de sa manifestation chez l'animal surrénalectomisé. Une expérience subséquente établira d'ailleurs de façon définitive la spécificité d'action de l'hormone somatotrope sur la résistance capillaire.

Conclusion

L'expérience actuelle a permis de confirmer l'effet de la surrénalectomie sur la résistance capillaire. De plus, le remplacement hormonal fractionné, chez des animaux surrénalectomisés, a montré l'importance du rôle de la cortisone dans l'action des hormones corticales sur la résistance capillaire.

Il a également été montré que la somatotrophine, à l'instar de la thyroxine, exerce une action fortement dépressive sur la résistance capillaire ; son antagonisme avec la cortisone (observé à la fois sur la croissance et la résistance capillaire), se situant essentiellement à la périphérie, ne peut donc être médié par le cortex surrénal ou résulter d'une diminution de sécrétion de la cortisone.

Enfin, bien que d'autres facteurs soient vraisemblablement en cause, l'état actuel de nos résultats montre que la résistance des capillaires est, en grande partie, sous la dépendance de l'action combinée ou antagoniste de la cortisone, de la thyroxine et de l'hormone somatotrope. La valeur de la résistance capillaire, si elle résulte de l'action simultanée de ces trois hormones, pourrait aussi renseigner sur l'état d'équilibre réel de ces hormones dans l'organisme. La mesure de la résistance capillaire constituerait ainsi un procédé rapide d'investigation endocrinologique.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE

Effet de l'administration de thyroxine sur la croissance et la résistance capillaire du rat thyroïdectomisé

Après avoir constaté l'influence dépressive de la surrénalectomie sur la résistance capillaire (deuxième expérience), il est devenu nécessaire, puisque l'hypothèse d'une exaltation consécutive de l'activité thyroïdienne avait alors été invoquée, de vérifier l'action même de la thyroxine chez l'animal thyroïdectomisé. Cette expérience devenait d'autant plus simple que l'ablation de la thyroïde, chez le rat, est suivie d'une ascension maxima des valeurs de résistance capillaire.

Protocole expérimental

L'expérience a été effectuée chez des rats albinos mâles, d'un poids moyen initial de 174,5 g (152 à 186 g). Les animaux furent divisés, dès le début de l'expérience, en quatre groupes de dix animaux chacun : un premier groupe d'animaux (groupe *N*), gardés intacts et sans traitement, a représenté les témoins absolus ; les animaux restants furent rendus thyroïdoprives et secondairement répartis en trois groupes égaux, dont un premier non traité (groupe *Tx* et les deux autres recevant respectivement 0,003 mg (groupe *Tx3*) et 0,10 mg (groupe *Tx10*) de thyroxine en injection sous-cutanée.

Les traitements furent commencés immédiatement après l'opération, qui marque ici le jour zéro de l'expérience. Le régime de base, consistant en cubes de nourriture Purina pour renards, a été complété, chez les animaux thyroïdectomisés, par un apport de lactate de calcium mêlé à l'eau de boisson (solution à un pour cent).

Enfin, les animaux ont été maintenus dans des conditions de température constante (24°C.) pendant toute l'expérience, qui a duré neuf jours.

*Résultats**Croissance :*

L'étude des différentes courbes de croissance (figure 15) montre que la thyroïdectomie détermine un ralentissement net de la croissance (groupe *Tx*).

D'autre part, la croissance, légèrement améliorée par l'administration de 0,003 mg de thyroxine (groupe Tx3), est cependant détériorée par le traitement à 0,010 mg de la même substance (groupe Tx10). Il semble donc que la dose optima de remplacement thyroïdien doive se situer entre les quantités ici administrées.

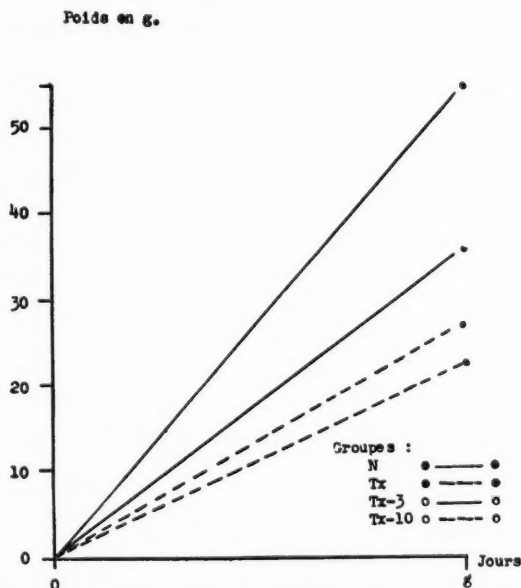


Figure 15. — Variations de la croissance de rats normaux ou thyroïdectomisés recevant ou non de la thyroxine.

Résistance capillaire :

L'étude des variations de la résistance capillaire (figure 16) permet de vérifier, une fois de plus, l'action hautement dépressive de la thyroxine sur la résistance capillaire : une dose aussi minime que 0,003 cm (groupe Tx3) est, en effet, capable de diminuer considérablement l'ascension de la résistance capillaire déterminée par la thyroïdectomie. De plus, l'administration d'une dose trois fois plus grande de thyroxine (groupe Tx10), non seulement prévient toute manifestation de la thyroï-

dectomie sur la résistance capillaire, mais entraîne même des valeurs extrêmement basses, bien inférieures aux chiffres observés chez les animaux normaux non opérés (groupe N).

Discussion

L'expérience actuelle, en plus de confirmer l'effet de la thyroïdectomie sur la résistance capillaire, permet d'attribuer à l'épuisement de la

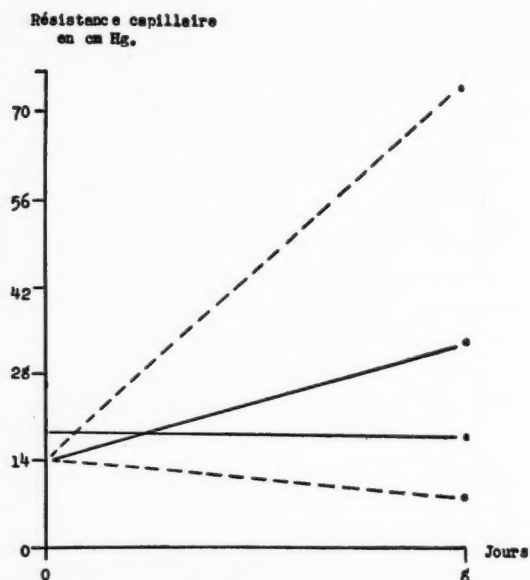


Figure 16. — Variations de la résistance capillaire de rats normaux ou thyroïdectomisés recevant ou non de la thyroxine (mêmes symboles que pour la figure 15).

sécrétion thyroïdienne l'élévation maxima de la résistance capillaire déterminée par l'ablation de la thyroïde. L'administration de thyroxine, en effet, tend à ramener vers la normale les valeurs exagérément élevées observées chez les animaux thyroïdectomisés.

De la différence des résultats obtenus par l'administration de doses différentes de thyroxine, nous croyons pouvoir déduire que la dose

idéale de remplacement thyroïdien doit vraisemblablement se situer entre 0,003 et 0,10 mg de thyroxine par jour : la dose de 0,003 mg est, en effet, insuffisante à rétablir la résistance capillaire normale, alors que la dose de 0,010 mg, par la diminution excessive qu'elle entraîne, est indiscutablement trop élevée.

Conclusion

L'administration de thyroxine tend à ramener vers la normale la résistance capillaire anormalement élevée des animaux thyroïdectomisés.

Par suite du caractère même de la réponse de la résistance capillaire à l'administration de différentes doses de thyroxine, il semble que la mesure de la résistance capillaire aurait un certain intérêt à être utilisée pour apprécier toute thérapeutique (complémentaire ou de remplacement) à base de thyroxine.

(A suivre.)

ANALYSES

P. GRABAR et P. BURTIN. **Analyse immuno-électrophorétique.**

Encycl. méd.-chir., Sang, 13000 T¹⁰ (4-1959), 6 pages, 6 figures.

La méthode qui est décrite dans ce nouveau fascicule combine à la fois les avantages de l'électrophorèse et ceux de l'immuno-chimie en milieu gélifié. Elle n'est certes pas appelée, tout au moins à l'heure actuelle, à entrer, comme l'électrophorèse simple, dans le domaine médical courant, mais elle s'est révélée très utile dans la recherche et la connaissance des anomalies des protéines sanguines ; en particulier dans les myélomes, les macroglobulinémies, les agammaglobulinémies, le lupus érythémateux disséminé, les néphroses lipodiques. Ces différentes anomalies sont précisées ici par Grabar et Burtin, après la description de la méthode et l'étude des protéines du sérum humain normal.

L. REVOL et P. MOREL. **Cytologie médullaire.** *Encycl. méd.-*

chir., Sang, 13023 C¹⁰, C²⁰, C³⁰, C⁴⁰, C⁵⁰ (4-1959), 28 pages, 19 figures.

Après avoir rapidement présenté les techniques de prélèvements et d'examen, ainsi que les résultats normaux, les auteurs présentent les myélogrammes pathologiques dans les hémopathies, au cours de certaines maladies du système ostéo-médullaire et dans un certain nombre d'autres affections à retentissement médullaire, en particulier dans les épithéliomas et les maladies infectieuses.

Une iconographie d'une rare qualité et de nombreuses références bibliographiques accompagnent cette étude.

L. FRÜHLING et G. MAYER. **Leucosarcomatose.** *Encycl. méd.-*

chir., Sang, 13017 A¹⁰ (4-1959), 4 pages, 2 figures.

L'une des difficultés majeures soulevée par la leucosarcomatose est liée à la dualité lésionnelle que présente cette maladie. Il est donc à prévoir qu'elle risque doublement d'évoquer un certain nombre de

« maladies frontière » dont il sera parfois difficile de la différencier, tant du point de vue clinique que du point de vue morphologique.

C'est pourtant dans cette délimitation que résident, en fait, les possibilités du diagnostic différentiel, clinique, hématologique et anatomopathologique de la leucosarcomatose. Ces chapitres sont particulièrement développés et précisés dans cette étude. Quant à la thérapeutique, elle n'est pas oubliée, bien qu'elle ne donne que des résultats irréguliers, toujours momentanés et ne retardant que de peu l'évolution fatale.

J. MALLARMÉ. Anémies hypochromes. *Encycl. méd. chir., Sang.* 13002 C¹⁰, C²⁰, C³⁰, C⁷⁰ (4-1959), 28 pages, 14 figures.

Les moyens d'investigations cliniques et paracliniques dont dispose le médecin aujourd'hui, permettent de réduire de plus en plus le cadre des anémies hypochromes primitives ou essentielles au profit des anémies secondaires infiniment plus nombreuses. Les travaux biologiques sur l'hémoglobine et sa composition, sur le fer métabolique, son cycle anacatabolique et son absorption, les notions de fer sérique et de fer de réserve, les troubles de l'anabolisme de l'hémoglobine éclairent le clinicien sur le mécanisme des anémies hypochromes et les possibilités de leur correction thérapeutique.

En un mot, dans l'état actuel des connaissances, le laboratoire permet de pénétrer au plus intime de chaque cas d'hypochromie, d'en découvrir le sens et d'en corriger les effets.

C'est à la lumière de ces données qu'est entièrement refondu le fascicule consacré aux anémies hypochromes.

R. ANDRÉ. Transfusion sanguine. *Encycl. méd. chir., Sang.* 13000 X¹⁰, X³⁰, X⁵⁰, X⁷⁰ (4-1959), 25 pages, 2 figures.

La fréquence actuelle des transfusions, leur répétition chez le même sujet rendent nécessaire la recherche systématique d'anticorps d'immunisation chez les receveurs. Seule cette recherche assure la sécurité transfusionnelle.

Les méthodes de détermination des groupes sanguins et les techniques de recherche des agglutinines irrégulières sont exposées ici.

Les différentes indications du traitement transfusionnel sont ensuite précisées :

- Hémorragies et choc traumatique,
- Brûlures, anémies, syndromes hémorragiques, etc.

A leur propos, l'auteur souligne l'importance de deux notions thérapeutiques fondamentales :

- la reconstitution aussi exacte que possible de la masse sanguine,
- la nécessité d'un traitement précoce.

Un intéressant chapitre pratique est consacré aux modalités techniques de la transfusion (sang conservé, globules déplasmatisés, exsanguino-transfusion).

Enfin, l'auteur envisage les accidents de haute gravité dont la transfusion peut être la cause :

- accidents hémolytiques,
- infections transmises,
- accidents d'intolérance,
- embolies, hémochromatose, etc.

Il rappelle que leur prévention exige l'observation de règles précises et une grande vigilance.

R. CLAISSE et B. BONNEVILLE. Thérapeutique médicamenteuse générale des affections gastriques. *Encycl. méd.-chir.*, Thérapeutique, 25490 A¹⁰, 25508 A¹⁰, 25512 A¹⁰ (7-1959), 12 pages.

Les thérapeutiques gastriques sont innombrables ; les unes sont assises sur des bases physio-pathologiques solides, les autres ont acquis une réputation bien établie, mais très empirique.

Les trois fascicules que l'*Encyclopédie médico-chirurgicale* y consacre envisagent le large éventail de ces médications. Les noms des spécialités pharmaceutiques les plus courantes ont été donnés dans le texte.

Le premier fascicule est consacré à une étude pharmacologique de tous les produits dont nous disposons, avec leur posologie, leurs indications.

Plus cliniques sont les deux autres fascicules. En effet, la conception nosologique des gastrites et l'étude des dyspepsies, ont subi trop d'importantes modifications ces dernières années, pour que leur étude thérapeutique ne soit pas précédée d'un rappel étiologique clinique et diagnostique, qui va guider le geste thérapeutique.

J. SOULLARD. La médication antidiarrhéique. *Encycl. méd.-chir.*, Thérapeutique, 25532 A¹⁰, A³⁰ (7-1959), 16 pages.

Deux fascicules sont consacrés à cette refonte. Le lecteur y trouvera, en un exposé clair et détaillé, successivement :

- la médication antibiotique des diarrhées avec un excellent résumé sous forme de tableau ;
- la médication seconde des diarrhées dues aux antibiotiques ;
- la médication bactériostatique sulfamidée ;
- les autres médications anti-infectieuses biologiques ;
- la chimiothérapie antiseptique classique ;

- les modifications d'hydratation du contenu intestinal ;
- la médication antikinétique ;
- les toxiques antidiarrhéiques.

J. TABART. **Aérosolthérapie.** *Encycl. méd.-chir., Thérapeutique*, 25957 A¹⁰ (7-1959), 10 pages, 2 figures.

L'aérosolthérapie est entrée dans la pratique courante. Le récent Congrès des aérosols a fait le point de cette importante question à la suite des nombreuses publications qui ont paru dans tous les pays au cours des ces dernières années. C'est à la lumière de ces données nouvelles et d'expériences encore plus récentes sur la modification de l'atmosphère par l'aérosolthérapie, qu'est reprise cette étude.

Le large éventail de spécialisation qu'elle atteint : pneumologie, oto-rhino-laryngologie, dermatologie, gynécologie, allergologie, etc., en font un fascicule d'une importance capitale.

M. PERRAULT et J. DRY. **Thérapeutiques des migraines, de l'urticaire, de l'eczéma, de la maladie sérique.** *Encycl. méd.-chir., Thérapeutique*, 25194 A¹⁰ (7-1959), 10 pages.

La thérapeutique des migraines est encore actuellement une thérapeutique symptomatique visant, au moment des crises, à réduire le désordre vaso-moteur et, en dehors des crises, à mettre le malade dans une position de résistance vis-à-vis de ces désordres, en le plaçant aussi près que possible de l'équilibre physiologique. C'est dans cet esprit qu'est reprise l'étude du traitement des migraines.

Les accidents allergiques posent des problèmes non résolus : leur pathogénie, leur mécanisme sont encore mal connus ; leur nature allergique, même dans certains cas, reste à prouver.

Mais, heureusement, la thérapeutique de ces différents syndromes a dépassé les études physiopathologiques et dans les syndromes aigus au moins, l'apparition d'antihistaminiques puissants et celle des hormones surrénales ont permis d'avoir l'action symptomatique désirée par le malade. Mais leur maniement reste délicat et le premier rôle du thérapeute est de ne pas nuire.

C'est là l'intérêt de cette étude précise et soignée.

REVUE DES LIVRES

Heart disease in infancy and childhood, par John D. KEITH, Richard D. ROWE et Peter VLAD. *The MacMillan Company*, New-York, 1958.

La publication de ce volume par le groupe de l'*Hospital for Sick Children*, de Toronto, vient à point en cette période de progrès importants de la cardiologie pédiatrique.

On est d'abord frappé à sa lecture par l'abondance du matériel clinique étudié par les auteurs ; en effet, les 3 500 cas vus entre 1951 et 1955 constituent la base de leurs statistiques qu'ils confrontent d'ailleurs avec celles des autres contemporains. Dans les chapitres qui traitent des modes d'investigation, les sections ayant trait au cathétérisme et à l'angiocardiographie sont particulièrement bien faits. Cependant la technique de l'examen clinique n'a pas reçu l'attention qu'on était en mesure d'attendre dans un travail de cette envergure ; en particulier il n'est fait aucune mention des pouls artériel et veineux et de la palpation du cœur. Le chapitre de l'électro-cardiographie pourrait être amplifié considérablement de façon à inclure, par exemple, les troubles du rythme.

Cet ouvrage constitue un excellent volume de référence. L'étude des cardiopathies congénitales et rhumatismales est soignée tant au point de vue clinique et électrique qu'hémodynamique. L'étude des manifestations cardiaques dans les maladies des autres systèmes reçoit une attention particulière. La présence d'un chapitre sur l'athérosclérose infantile dénote l'importance d'un problème qu'on associe habituellement à des patients beaucoup plus âgés. La thérapeutique suggérée est d'application facile. Notamment le chapitre des insuffisances cardiaques retient l'attention.

En somme ce livre est une belle réalisation canadienne et vient s'ajouter à la liste grandissante des Best, Boyd, Penfield, Mosely, Meakins et Patterson.

Pierre-P. DEMERS et
Yves MORIN

Exposés annuels de biochimie médicale, publiés sous la direction de P. BOULANGER, professeur à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lille, M.-F. JAYLE, professeur à la Faculté de médecine de Paris, J. ROCHE, professeur au Collège de France. Secrétaire : J. POLOMOYSKI. Fondés par Michel POLOMOYSKI. Vingtième série. Un volume de 248 pages, avec 58 figures (16,5 × 25) : 3 500 fr. Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Comme la dix-neuvième série des *Exposés annuels de biochimie médicale*, la vingtième série « 1958 » comporte deux parties : le volume commence en effet par une dizaine de rapports réunis autour d'un même sujet : les *hémoglobines*. La seconde partie du volume est au contraire réservée à des rapports variés sur diverses questions d'actualité de biochimie physiologique ou médicale.

Le « symposium » sur les hémoglobines a permis la rencontre des noms prestigieux de nombreux spécialistes éminents : D. Rittenberg (New-York) aborde le sujet par un aperçu historique (préhistorique) de la *genèse de l'hémoglobine et des porphyrines* lors de la naissance de la vie sur la terre. Le professeur J. Roche (Paris) présente ensuite la *molécule d'hémoglobine* telle qu'elle apparaît aujourd'hui à la lueur des études physicochimiques modernes.

Cinq rapports sont consacrés aux données récentes sur la biosynthèse de l'hémoglobine : le professeur A. Neuberger (Londres) précise les étapes chimiques de la *formation de l'hémo* par l'acide aminolévulinique ; le professeur H. Bénard, A. Gajdos et M^{me} Gajdos-Török (Paris) étudient la *biogénèse de l'hémoglobine* dans les globules du sang périphérique ; A. Nizet et C. Rimington (respectivement de Liège et Londres) présentent leur découverte d'un *facteur plasmatique nouveau* stimulant cette biogénèse dans les érythrocytes et les réticulocytes *in vitro*.

Les travaux de I. M. London (New-York), J.-C. Savoie et H. Morell : les *synthèses de l'hémo et de la globine*, montrent que celles-ci ne sont pas toujours parallèles et qu'elles permettent d'être dissociées dans certaines conditions expérimentales. Enfin G. Schapira (Paris), J. C. Dreyfus et J. Kruh apportent quelques observations intéressantes concernant la durée de vie des protéines intracellulaires et en particulier le *renouvellement moléculaire de l'hémoglobine*.

Les trois rapports suivants sont relatifs à la diversité des hémoglobines : le professeur J. Jonxis (Gröningen) fait une revue des *hémoglobines fœtales*. Y. Derrien (Marseille) et R. Cabannes (Alger) étudient l'*hétérogénéité des hémoglobines normales*. Enfin V. Ingram (Cambridge) expose ses remarquables travaux sur les différences moléculaires caractérisant les *hémoglobines anormales*.

Cet ensemble de dix rapports est donc extrêmement bienvenu aujourd'hui pour faire le point d'une question qui a fait d'étonnants progrès durant ces dernières années et qui intéresse les médecins, les physio-

logistes, les biochimistes et les généticiens. Non moins intéressants sont les rapports suivants :

Le professeur H. Letthé (Heidelberg) étudie la vie des cellules en culture de tissu et leur réponse à des facteurs chimiques capables de modifier leur métabolisme et leur multiplication. A l'arrière-plan de ces recherches se distingue leur but profond : *la chimiothérapie du cancer*.

La revue du professeur K. Félix (Francfort) sur *le rôle des polypeptides en physiologie et en pathologie* est à la fois très complète et très personnelle : c'est un chapitre fondamental de la biochimie, magistralement présenté.

Le professeur E. Lederer (Paris) fait l'étude de *quelques problèmes chimiques concernant la tuberculose* : la structure des lipides du bacille de Koch qu'il a contribué à élucider, et leur responsabilité dans la formation des tubercules, dans l'hypersensibilité tuberculinique, dans la virulence des bacilles, et leur emploi comme adjuvant dans l'immunisation.

Le rôle biochimique du noyau cellulaire et des acides nucléiques a toujours été le thème principal des travaux du professeur J. Brachet (Bruxelles), qui ouvre ici des perspectives de recherches passionnantes sur la synthèse des protéines, des acides nucléiques et des enzymes.

Le professeur C. de Duve (Louvain) a découvert un nouveau type de corpuscules intracellulaires qu'il appelle *lysosomes* et qui sont des réservoirs d'enzymes hydrolysants. Ces corpuscules jouent peut-être un rôle physiopathologique important, se manifestant par exemple dans l'autolyse physiologique ou la nécrose cellulaire.

L'arthrite rhumatoïde est une entité clinique dont l'étude biochimique a beaucoup progressé récemment : la conférence du docteur J. Bardin (Paris) présente les principaux aspects des recherches actuelles sur la lésion inflammatoire rhumatoïde, sur la réaction de Waaler-Rose et sur la globuline des rhumatisants.

Congrès international de la fonction biliaire, organisé par la Société de médecine de Vittel (Vittel, juin 1958). **I. Volume des rapports**, 462 pages, avec 106 figures ; **II. Volume des communications. Thérapeutique thermique**, 172 pages, avec 20 figures (16 × 24). Les 2 volumes ensemble : 5 000 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120 boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Les conceptions touchant la physiologie et la pathologie hépatiques subissent d'incessants remaniements par l'emploi de techniques nouvelles d'examen et de recherche. Le but du Congrès international de la fonction biliaire a été de faire le point des connaissances actuelles en ces différents domaines.

Tout d'abord ont été étudiés des problèmes d'ordre physiologique : la formation des pigments, des sels biliaires, du cholestérol, les troubles du métabolisme de l'eau, grâce aux techniques classiques et aux méthodes isotopiques récentes ; les résultats fournis par l'étude des *clearances*,

ainsi que les acquisitions dues aux techniques radiologiques les plus modernes.

Dans le domaine de la pathologie ont été envisagés, à côté de questions classiques, des chapitres plus nouveaux, tels que les oddites chroniques, les troubles fonctionnels synergiques biliaires et duodénaux, les gros foies congestifs et tropicaux.

Cette étude relativement théorique se trouve confrontée, dans le livre des communications, avec le point de vue toujours fructueux des praticiens qui, forts de leur expérience, exposent les résultats de la thérapeutique thermique dans les différentes maladies du foie.

Ces volumes, dont l'iconographie est abondante et soignée ont un double intérêt : ils s'adressent aussi bien au chercheur qu'au médecin praticien.

Technique radiologique — Guide du manipulateur, *Théorie et pratique*, par J. REBOUL, professeur de clinique électro-radiologique à la Faculté de médecine de Bordeaux, R. GUICHARD, électro-radiologiste des hôpitaux de Bordeaux, Ch. WANGERMEZ, ancien professeur à la Faculté de médecine, radiologiste des hôpitaux de Bordeaux, J. DUHAMEL, professeur agrégé de physique médicale à la Faculté de médecine de Bordeaux, G. DELORME, assistant d'électro-radiologie des hôpitaux de Bordeaux, professeur agrégé d'électro-radiologie à la Faculté de médecine. Préface du docteur AUJALEU, directeur général de la Santé publique. Un volume de 216 pages, avec 158 figures (16,5 × 24,5) : 2 400 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Le problème du recrutement et de la formation des manipulateurs de radiologie des hôpitaux a toujours été un problème délicat. Cette formation est devenue indispensable depuis qu'on recrute par concours les manipulateurs des hôpitaux publics.

Ce guide du manipulateur fournit à tous les candidats à cette profession l'instrument de base de leur qualification.

C'est un instrument à la fois théorique et pratique. C'est le premier livre moderne donnant d'une façon élémentaire toutes les notions théoriques indispensables (électricité médicale, rayons, produit radioactifs, anatomie radiologique, etc.) à ceux qui veulent devenir l'auxiliaire du radiologiste.

L'ouvrage présente en outre tous les aspects pratiques du maniement d'un appareillage toujours plus perfectionné, tant dans le domaine diagnostique que thérapeutique. Les auteurs s'attachent avec un souci particulier au problème de la protection du malade et du personnel manipulateur contre les dangers des radiations ionisantes.

Ce livre sera utile non seulement aux candidats au concours, mais à tous les manipulateurs ou manipulatrices du secteur public ou privé,

à tous ceux qui sont appelés à manipuler sous le contrôle de l'électro-radiologiste, mais à sa place, des appareils radiologiques de diagnostic ou de soins.

Les médecins eux-mêmes possédant une installation radiologique trouveront dans ce manuel un rappel et des précisions rapidement accessibles.

L'Année oto-rhino-laryngologique 1958, par A. AUBIN et M. BOUCHET. Conférences d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital Lariboisière et de la Pitié. Un volume de 200 pages avec 32 figures. Broché : 1 000 fr. Masson et Cie et Librairie Arnette, éditeurs.

L'Année oto-rhino-laryngologique 1958 réunit, comme en 1957, les conférences faites au cours du semestre d'hiver, tant aux « Vendredis » de l'Hôpital de la Pitié qu'à l'amphithéâtre de Lariboisière.

Ces conférences traitent de sujets très variés mais toujours d'actualité, allant par exemple de la traumatologie maxillo-faciale, avec :

- Les lésions traumatiques du malaire, par le professeur M. AUBRY ;
- Les ostéotomies du maxillaire supérieur, par P. CORNÉA ;
- La rééducation des troubles du langage chez l'enfant, par M^{me} BOROL-MAISONNY.

L'éventail de ce livre est donc étendu, il se déploie encore avec des sujets de pathologie plus générale comme :

- La fièvre ganglionnaire de l'enfance, par P. AUZÉPY ;
- Les accidents de la corticothérapie, par H. BRICAIRE ;
- Les manifestations bucco-pharyngées des hémopathies, par G. MATHÉ ; enfin, avec une mise au point particulièrement utile au spécialiste :
- Les réticuloses en oto-rhino-laryngologie, par M. BOUCHET et R. FLURIN.

Parmi les exposés de spécialité pure, le lecteur trouvera en otologie :

- Les surdités congénitales, par J. BOUCHE ;
- Les tympanes bleus, par J.-J. DEBAIN ;
- Les présbyacousies, par P. PIALOUX.

Les affections du larynx sont moins en évidence ; on lira cependant un travail de Mirabédy sur Le coup de fouet laryngien. Par contre, deux problèmes particulièrement difficiles de pathologie pharyngées ont exposés avec beaucoup de soins et de clarté par :

R. MADURO : Les paresthésies pharyngées et glossodyniques, et par P. ANDRÉ avec : La pathologie de la base de la langue en dehors du cancer.

Ce recueil de conférences permet donc au spécialiste d'aborder quelques points de vue nouveaux, ou de revoir quelques mises au point d'affections mieux connues, dans un ensemble de lecture facile qui lui évite un travail dispersé de bibliographie.

L'interniste pourrait également trouver dans ce livre le point de vue du spécialiste sur certains problèmes de médecine quotidienne.

La cortisone et l'ACTH en oto-rhino-laryngologie, par A. AUBIN, J. TERRACOL et Y. GUERRIER. Un volume de 160 pages. Broché : 2 000 fr. Librairie Arnette, Paris.

Dans un chapitre de généralités, les auteurs font un rappel de la constitution chimique des cortisones, et de leur action sur les grands processus biologiques. Ils étudient ensuite l'emploi de ces drogues nouvelles dans :

1° Les affections de l'oreille :

Elles sont très efficaces dans les affections de l'oreille moyenne, et en particulier, le catarrhe tubaire subaigu, en application locale et générale ; dans certaines affections de l'oreille interne, et la paralysie faciale, leur emploi se justifie.

2° Les affections du nez :

La corticothérapie dans l'allergie nasale a des indications bien précises. Son action est spectaculaire, mais transitoire, dans la polyposé nasale. Elle est utile dans les sinusites aiguës de l'adulte et de l'enfant.

3° Les affections du carrefour aéro-digestif :

Associées aux antibiotiques, elles ont une action certaine dans les suppurations péripharyngées, mais surtout dans les laryngites suffocantes et de l'enfant, et de l'adulte, traumatiques ou infectieuses.

4° Les affections de l'œsophage :

Dans l'œsophagite corrosive aiguë, si elles n'ont pas apporté le remède miracle, elles possèdent toutefois, et sous certaines conditions, une indiscutable utilité.

5° La corticothérapie en pathologie cervico-faciale :

Utile dans quelques affections telles que certaines adénites et spondylites cervicales, les thyroïdites et les parotidites subaiguës, elle est souvent indispensable en cancérologie cervico-faciale car elle réduit la douleur et rend moins pénible et plus efficace la radiothérapie.

La conduite du traitement est détaillée de façon précise, et après avoir décrit les conséquences physiologiques d'un traitement par la cortisone ou l'ACTH, les auteurs insistent sur les accidents digestifs, psychiques, circulatoires et infectieux.

La corticothérapie surrénale dans le traitement de la tuberculose,

par Ch. GERNEZ-RIEUX, membre de l'Académie de médecine, H. WAREMBOURG, professeur à la Faculté de médecine de Lille, et M. PAUCHANT, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lille. Un volume de 216 pages, avec 35 figures en planches (17 × 25) : 2 600 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

L'usage des hormones cortico-surrénales dans le traitement de la tuberculose pulmonaire est aujourd'hui suffisamment avancé pour justifier une mise au point à partir de la masse des documents accumulés dans la littérature, et surtout d'une expérience portant sur plus de 500 observations, toutes recueillies à l'Hôpital Calmette à Lille par les auteurs. Cet apport personnel leur permet d'étayer leur exposé et les conclusions auxquelles ils aboutissent.

Sont successivement exposés les fondements expérimentaux de la méthode, ses règles de technique, les modalités de son application et les résultats de sa mise en œuvre dans les différentes formes de la maladie tuberculeuse : sérites, tuberculoses pulmonaires aiguës, tuberculoses pulmonaires chroniques, tuberculose bronchique, tuberculose initiale, tuberculoses extrathoraciques, association de la maladie bacillaire à diverses affections justiciables elles aussi de la corticothérapie. Après un essai physiopathologique visant moins à résoudre définitivement les problèmes, qu'à faire le point respectivement des connaissances acquises et des questions encore en suspens, les auteurs présentent une synthèse d'indications, de contre-indications, de technique thérapeutique, d'où puisse être tirée une ligne de conduite présentée aussi simple, aussi logique, aussi prudente que possible.

Conçue comme les auteurs l'exposent, la corticothérapie apporte à l'antibiothérapie une aide toujours utile, parfois nécessaire. Si l'on observe un choix rigoureux des indications, une application raisonnable de la technique et une détection des contre-indications, les complications sont suffisamment exceptionnelles et bénignes pour être considérées comme négligeables, et laisser au traitement la place de choix qui lui revient désormais dans le traitement de la tuberculose.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Le docteur Émile Gaumond à la vice-présidence

Le docteur Émile Gaumond, professeur titulaire de clinique dermatologique, chef des Services de dermatologie de l'Hôtel-Dieu et de l'Hôpital Saint-Michel-Archange, dermatologiste consultant à l'Hôpital Sainte-Foy, a été élu vice-président de l'Association des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, lors du X^e congrès de cette association, tenu à Alger, au mois de mai dernier.

Le docteur Loiselle à Lausanne

Le docteur Jean-Marie Loiselle, docteur en médecine (Laval) et docteur en sciences (McGill), partira sous peu pour Lausanne où il représentera le Canada au congrès de l'Association des médecins de langue française d'Europe. Assistant universitaire au département de biochimie de la Faculté de médecine et assistant au laboratoire de biochimie de l'Hôtel-Dieu, le docteur Loiselle représentera en même temps l'université à ces grandes assises. Il présentera un travail, intitulé : *De la protection contre l'irradiation et du traitement de ses effets*. Le docteur Loiselle présidera en outre la section du traitement de l'insuffisance respiratoire au cours de ce XXXII^e Congrès français de médecine. Trois questions font l'objet des travaux : *les isotopes radioactifs dans l'étude des problèmes de physio-pathologie humaine, la cirrhose alcoolique et nutritionnelle et le traitement de l'insuffisance respiratoire*.

Le docteur Chouinard en France

Le docteur Lévi Chouinard, biologiste, assistant au département d'anatomie de la Faculté de médecine, bachelier en sciences appliquées (biologie) de l'université Laval, docteur en sciences (ph.d.) de l'université de Wisconsin, doit partir incessamment à destination de la France où il ira poursuivre des études de zoologie et de cytologie sous le professeur Pierre Grassé, de la Sorbonne. Le docteur Chouinard projette également de faire différents séjours dans d'autres institutions en particulier à Marseille et à Nancy. Il se spécialisera en cytologie nerveuse.

Le docteur Leblanc à Buenos Aires

Assistant universitaire au département de physiologie, le docteur Jacques Leblanc, physiologiste, docteur en biologie, est de retour du congrès international de physiologie et de pharmacologie qui fut tenu du neuf au quinze août à Buenos Aires, en Argentine. Une vingtaine de savants canadiens dont un seul du Québec assistaient à ces grandes assises que présidait le professeur Houssay. Des savants de tous les pays y ont discuté de leurs recherches les plus récentes dans le domaine des systèmes nerveux et cardiovasculaire, des médicaments à action dite «*tranquillisante*», des effets sur l'organisme de conditions environnantes défavorables tels que le froid, la chaleur et les envols à très hautes altitudes, etc.

Un congrès de dermatologistes à Alger

Les 25, 26 et 27 mai 1959, se tenait à Alger le X^e congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Il nous a été donné d'assister à ce congrès et nous voudrions rapporter brièvement ici nos impressions.

Après quelques difficultés au départ, il nous a fallu aller prendre l'avion à New-York pour Paris, car l'avion d'Air-France ne pouvait pas partir, ce soir-là, de Montréal. Malgré ce retard, nous arrivons à Paris, le lendemain midi.

Paris est resté le même avec ses grandes rues, ses larges avenues, ses parcs, ses boulevards, ses salles de théâtre, ses cafés, etc. Nous avons trouvé les Français beaucoup plus en train, plus enclins à la gaieté qu'en 1952. Les cafés sont plus achalandés et le Français semble se sentir nettement plus heureux.

Quelques jours à Paris et nous voici rendu à Alger.

Alger la blanche est une belle ville bâtie dans une large baie, sur les bords de la Méditerranée. D'immenses quais sont construits pour y recevoir de nombreux navires. Le trafic marchand, avec la métropole surtout, est assez intense, car l'Algérie ne peut se suffire à elle-même.

Près des quais, la basse-ville ressemblant à la nôtre avec sa population travailleuse bigarrée et nombreuse, ses magasins à rayons, et où circulent des automobiles, des motocyclettes, des ânes et des mulets. Partout, des militaires aux coins des rues, mitrailleuse sur le ventre, prêts à tirer à la moindre alerte. Partout encore, de nombreuses femmes voilées, des musulmanes, qui semblent vieilles avant le temps.

Par des rues sinueuses et à pente raide, on monte à la haute-ville. C'est réellement une haute ville, car le sommet est à 2 500 pieds au-dessus du niveau de la mer.

La haute-ville est plutôt un quartier d'habitation. Les maisons anciennes sont construites selon le style arabe et elles s'entourent de beaux parcs où il y a abondance de palmiers. Je n'ai jamais tant vu de maisons nouvelles en construction, maisons en béton blanc ou jaunâtre, hautes, à plusieurs logements, avec chacun un balcon. Le style de ces maisons est absolument moderne et imite plus ou moins le style de la maison des Nations Unies à New-York.

La température, vu la proximité de la mer et le site élevé de la ville, est à peu près celle de Québec pour la même saison.

L'Hôtel Saint-Georges est situé à mi-chemin entre le bas et le haut de la ville. C'est un hôtel célèbre, où Eisenhower avait ses quartiers généraux pendant la dernière guerre. L'hôtel est de style arabe et possède un très beau jardin où l'on voit, à côté de fleurs variées, des palmiers, des cactus, des citronniers, des orangers, etc.

La *Casbab* constitue une petite ville dans la grande ville. J'ai pu la visiter en détail, grâce au guide-chauffeur arabe qui m'accompagnait. A l'entrée, il y a une mosquée et, comme dans toutes les mosquées, il faut se déchausser pour y pénétrer. Les rues de la *Casbab* sont, comme Alger même, en échelons. Les rues y sont étroites et sales et remplies d'une population grouillante, surtout d'enfants. De nombreux débits de viande à ciel ouvert, cafés arabes, étals divers où sont offertes des marchandises non moins diverses. Certaines rues sont tellement étroites que les sommets des maisons se touchent, de sorte qu'on peut circuler d'une maison à l'autre sans passer par la rue.

Quelques excursions dans divers quartiers de la banlieue font constater tout le mal que se donne la France pour sortir de sa misère ce peuple par ailleurs sympathique. On y construit de nombreuses maisons et les routes sont bien pavées.

Le lundi matin, 25 mai, s'ouvrait le dixième Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Deux cent vingt-six médecins, pour une bonne partie avec leurs épouses, de dix pays différents étaient inscrits. Le professeur Robert Degos, de Paris, est le président de l'Association.

Le président du congrès est un Algérien pure race, le professeur Elie Hadida, et le secrétaire, le professeur agrégé François Marill.

Le congrès s'ouvre sous la présidence d'honneur de M. Paul Delouvrier, délégué général du gouvernement en Algérie.

Tous les travaux ont été présentés en français, tous les dermatologistes présents parlant et comprenant le français.

Les dermatologistes les plus nombreux venaient de France, d'Algérie ou du Maroc, les autres de l'Argentine, de Belgique, du Brésil, du Canada, de l'Espagne, de la Hollande, de l'Italie, de la Suisse et de l'Uruguay.

Un seul sujet était au programme : *Épithéliomas et états préépithéliomateux cutanés*.

L'épithélioma cutané a été étudié sous tous ses aspects et tous ses angles.

La première journée a été consacrée à la classification et à l'histogénèse, aux états préépithéliomateux, à la maladie de Bowen et à la maladie de Paget.

Furent aussi discutés les épithéliomas sur brûlures, les états préépithéliomateux de la lèvre, les épithéliomas et les états préépithéliomateux après arsénothérapie, l'épithélioma traumatique de la lèvre par brûlure de cigarette, etc.

Le mardi, 26 mai, étude clinique et histologique des épithéliomas cutanés baso- et spino-cellulaires, épithéliomas annexiels, professionnels, secondaires, etc.

Dans l'après-midi, traitement des épithéliomas cutanés par radiothérapie, radium, radio-isotopes, traitement chirurgical.

Un très beau film a été présenté par M. Prunieras à propos de l'« étude microcinématographique en contraste de phase de la prolifération épithéliale, *in vitro* ».

Mercredi, le 27 mai, dernière journée d'étude du congrès. Le matin, discussion des différents traitements des épithéliomas cutanés : traitements par l'électrocoagulation, radiothérapie de contact, buckythérapie, radiothérapie à fenêtre de béryllium, curiethérapie et cobalthérapie traitements chimiques et chirurgicaux.

Comme on le voit, le traitement de l'épithélioma cutané était complet.

J'ai retenu quelques idées et remarques de ce congrès.

L'anatomie-pathologique ne peut nullement indiquer la variété du traitement à employer pour un cancer de la peau. Certains cancers baso-cellulaires sont à peu près intraitables, tandis que certains spino-cellulaires guérissent avec n'importe quel traitement.

Devant un grand épithélioma de la tête ou de la face, le chirurgien (docteur Greco) utilise d'abord le bistouri électrique. La section est complétée par le bistouri ordinaire.

Les radiodermites sont plus précoces chez le chirurgien (deux à cinq ans) que chez le radiologue (douze à vingt ans).

La maladie de Bowen évolue pratiquement toujours vers le spino-cellulaire (Degos).

Au point de vue embryologique, il y aurait une origine uniciste des épithéliomas spino- et baso-cellulaires.

La rétraction de la cicatrice d'une brûlure est une cause importante de cancérisation.

La pigmentation d'un nævus développé en nævo-carcinome est uniforme, tandis que, dans les épithéliomas pigmentés, la pigmentation est inégale, en points séparés.

Les tumeurs cutanées sont du domaine d'abord du dermatologiste. Les centres de cancérologie ne sont pas aptes à diriger un traitement (Degos).

C'est le droit du dermatologiste d'être le premier et le seul à diagnostiquer les tumeurs de la peau (Huriez).

Les épithéliomas spino-cellulaires de l'oreille sont très graves.

Dans l'après-midi du 27 mai, une présentation de malades eut lieu (quarante-cinq malades). Cela nous a permis de voir des choses que nous ne voyons pas ici, par exemple, la maduromycose du pied à *Madurella Mycetomi*, le mycétome du pied à *Nacordia Maduræ* (quatre cas), une trichophytie généralisée avec localisations dermohypodermiques et ganglionnaires due à *Trichophyton verrucosum*, une leishmaniose cutanée et une trichyphytie diffuse due à *Trichophyton verrucosum*.

Le tout se terminait, le soir, par un banquet à l'Hôtel Saint-Georges. Contrairement à ce que l'on pouvait s'attendre dans un congrès français, il n'y eut qu'un discours, celui du président nouvellement élu de l'Association, le professeur Duperrat, de Paris. On ne demanda pas même au vice-président de l'Association d'adresser la parole, ce qui ne m'offusqua pas du tout !

Congrès intéressant avec une seule question au programme : les épithéliomas cutanés.

L'organisation du congrès était parfaite. Des cars nous prenaient à l'hôtel, nous amenaient à l'hôpital Mustapha, nous reprenaient pour le déjeuner et nous ramenaient à l'hôpital. Le déjeuner et le dîner avec les dames, pour ceux qui étaient accompagnés, étaient aux frais de l'organisation.

Une réception chez le président et un programme intéressant pour les dames faisaient aussi partie du congrès.

Deux excursions, le jeudi et le vendredi. Le jeudi, visite du tombeau de la chrétienne et des ruines de Tipasa qui est une ancienne ville romaine. La visite y est très intéressante. Les ruines qu'on est à débayer rappellent un peu celles de Pompéi. Quand on est à Tipasa, qui est à une trentaine de milles d'Alger, on est tout près des fellagahs ou rebelles algériens ! Le vendredi, excursion en avion à Hassi-Messaoud et à Ghardaïa. Hassi-Messaoud, c'est le Sahara, désert immense avec ses dunes de sable à perte de vue. Je ne me suis jamais senti si éloigné de Québec qu'en mettant le pied à terre dans le désert. Il y fait chaud, très chaud même, 115 à 118°F. On nous fait visiter des puits d'huile qui ne sont en opération que depuis deux ans. Quelques compagnies seulement exploitent le pétrole, mais de nombreuses concessions de terrains ont été louées à d'autres.

Hassi-Messaoud est une belle réalisation de l'esprit d'entreprise, de ténacité et de persévérance de la part de la France. Actuellement, 5 000 personnes vivent dans les concessions d'huile. Des maisonnettes à air climatisé avec eau courante sont construites. Il y a l'électricité partout. L'eau qu'on trouve quand on fore les puits d'huile permet d'abord de vivre, puis permet aussi la plantation d'arbustes et de palmiers. Hassi-Messaoud est à deux heures de vol d'Alger. Ghardaïa est un grand oasis en plein désert. Les palmiers y sont très nombreux, surtout dans la ville des Mozabites. Il faut avoir vu la place du marché

pour se rendre compte de la paresse de certains arabes et du mercantilisme des autres.

Le déjeuner est servi à l'hôtel Atlantique, déjeuner typiquement arabe ou saharien : soupe saharienne, couscous, misui, etc.

Nous rentrons, le soir, tard, à Alger.

Je ne regrette pas mon séjour en Algérie. Le congrès a été bien réussi et j'y ai vu une civilisation différente de la nôtre.

Il y a bien la guerre, mais l'impression qu'on en rapporte, c'est que les fellagahs y sont de moins en moins nombreux et que l'intégration préconisée par de Gaulle viendra à bout de la résistance.

La France, d'ailleurs, fait un effort considérable pour plaire de toutes les façons aux Algériens. Espérons que la paix reviendra en Algérie, comme nous souhaitons que la paix règne partout dans le monde.

Salah Him.

Émile GAUMOND

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

Hydropres, un nouvel hypotenseur

Merck Sharp & Dohme, Division de Merck & Co. Limited, vient de mettre sur le marché un nouveau produit, Hydropres, qui associe dans un même comprimé les deux agents hypotenseurs bien connus, Hydrodiuril et réserpine.

Hydropres est indiqué dans l'hypertension essentielle sous toutes ses formes, tant bénignes que malignes. L'association d'hydrodiuril (hydrochlorothiazide) et de réserpine a pour effet de renforcer considérablement l'activité thérapeutique de ces deux agents. On en obtient un effet hypotenseur maximum bien que la dose de réserpine entrant dans la composition soit considérablement inférieure à la dose de réserpine administrée habituellement lorsque ce médicament est utilisé seul. Il en résulte une plus faible incidence des effets secondaires propres à la réserpine.

Lorsque Hydropres est administré comme traitement de base, conjointement à de l'hydralazine ou à un agent ganglioplégique, ces derniers se montrent efficaces à doses beaucoup plus faibles que lorsqu'on les utilise isolément. De plus, leurs effets secondaires sont fortement réduits.

Outre ses propriétés hypotensives qui le rendent utile dans une vaste gamme d'indications thérapeutiques, Hydropres possède aussi les propriétés tranquillisantes de la réserpine, utiles pour apaiser les états d'anxiété et provoquer une détente bienfaisante. Hydropres peut aussi soulager les maux de tête, les étourdissements, les palpitations et la tachycardie ; il peut également apaiser ou même dissiper totalement les douleurs anginales en même temps qu'il permet de maîtriser l'hypertension.

En janvier 1959, Diupres, une association de Diuril et de réserpine, était mis sur le marché. Maintenant, c'est au tour de l'Hydropres, contenant un agent encore plus actif, l'Hydrodiuril.

Hydropres existe sous deux formules : 25 mg d'Hydrodiuril et 0,125 mg de réserpine ; 50 mg d'Hydrodiuril et 0,125 mg de réserpine.

Il est indispensable de bien régler la dose en fonction des besoins de chaque malade. Hydopres-50 et Hydopres-25 sont présentés sous forme de comprimés divisibles vert pâle.

Madricidin « Roche »

Composition :

Le Madricidin représente une formule complète pour le traitement du rhume de cerveau. Chaque capsule renferme comme principes actifs :

Madribon (sulfamide à posologie réduite).....	125 mg
Théphorin (antihistaminique).....	10 mg
N-acétyl-p-aminophénol (analgésique, antipyrétique).....	120 mg
Caféine (stimulant physiologique).....	30 mg

Propriétés :

Le Madricidin exerce une action antibactérienne puissante grâce au Madribon, sulfamide à large spectre qui est efficace contre les infections des voies respiratoires pouvant survenir comme complication du rhume. Le Madribon agissant à faibles doses on peut obtenir et maintenir des concentrations nettement thérapeutiques. De plus, pour combattre les symptômes désagréables qui accompagnent le rhume de cerveau, le Madricidin comporte : le Théphorin, un antihistaminique sûr qui enrayer la congestion de type allergique, l'écoulement nasal et le larmolement ; le N-acétyl-p-aminophénol pour réduire la température et soulager les céphalées, les myalgies et autres maux ; la caféine pour prévenir la somnolence et la fatigue.

Indications :

Traitement palliatif du rhume de cerveau ; prophylaxie et traitement des infections bactériennes secondaires.

Posologie :

Adultes : Premier jour, deux capsules, q.i.d. ; 1 capsule, q.i.d. par la suite. Enfants : Premier jour, deux capsules par 20 livres de poids corporel ; une capsule par 20 livres de poids corporel par jour par la suite, à donner en une seule dose ou en doses fractionnées. Continuer le traitement jusqu'à disparition des symptômes pendant au moins 48 heures.

Présentation :

Flacons de 100 et 500 capsules.

Gouttes *Madribon* « Roche »

Composition :

Le *Madribon* contient comme substance active de la 2,4-diméthoxy-6-sulfanilamido-1, 3-diazine. Chaque goutte renferme environ 12,5 mg.

Propriétés :

Très bien toléré, le *Madribon* est un chimiothérapique dont le spectre antibactérien est étendu et l'action prolongée. Il inhibe la croissance des germes gram-positifs et gram-négatifs ; son activité contre les pneumocoques, staphylocoques et streptocoques est remarquable. La nouvelle présentation, gouttes *Madribon*, permet d'administrer une posologie exacte du *Madribon* chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Indications :

Le *Madribon* est efficace dans les infections des voies respiratoires, des voies urinaires, dans les infections générales et locales causées par des micro-organismes sensibles.

Posologie :

Dose initiale : 250 mg/20 livres de poids corporel. Toutes les 24 heures : 125 mg/20 livres de poids corporel.

Présentation :

Flacon en matière plastique de 10 cm³ (environ 20 gouttes au cm³).

Fulvicin, un antimycosique efficace

Les nombreuses victimes de la teigne tonsurante, du pied d'athlète et même de la mentagre (*barber's itch*) essaient de trouver un moyen rapide de guérir ce mal datant de vieille date.

Fulvicin (griséofulvine), nouveau produit de *Schering Corporation Ltd.*, une importante maison pharmaceutique, semblerait être la réponse à ces problèmes. En clinique, les chercheurs ont qualifié de sensationnels, les résultats obtenus avec *Fulvicin*. Au fait, on a observé des guérisons dans des périodes de temps s'étendant de 20 à 43 jours. Il est aussi important de mentionner que la pousse des cheveux redevient normale après deux ou trois semaines de traitement avec *Fulvicin*.

Dans une publication récente se rapportant au traitement des infections fongiques avec *Fulvicin*, le docteur Frederick Reiss a clairement qualifié de sensationnel le succès obtenu avec cette préparation

dans le traitement de la teigne tonsurante, des ongles et du corps. Sur un nombre de 36 patients traités, il remarqua que les résultats furent particulièrement frappants chez les enfants. Il est aussi important de noter que les changements mycologiques dans les cheveux furent vraiment remarquables.

Cette étude fut faite conjointement par les docteurs Leonard Kornblee et Bernard Gordon avec l'assistance technique de Julius Villafone, et elle se résume en ces quelques mots : « Sans aucun doute, ce remède est l'agent antimycosique le plus efficace parmi toutes les drogues disponibles employées dans les infections (teigne) du cuir chevelu. »

Ils notèrent aussi que la drogue semble être également efficace dans les autres formes de cette maladie fongique.

Sécrostrone — B.D.H.

(Progestérone orale)

Description :

Le Sécrostrone est un nouvel agent progestinisant, *per os*, résultant des travaux de recherches des laboratoires D.B.H. La Commission de la pharmacopée a reconnu et approuvé le produit qui sera connu dans la Pharmacopée britannique sous le nom de Diméthistérone. Chaque comprimé de cinq mg renferme du 6:21 diméthyléthistérone.

Les travaux de recherches biologiques ont démontré que le Sécrostrone est 12 fois plus puissant que l'éthistérone. Le produit est une pure substance progestative. Il ne produit aucune action œstrogénique, androgénique ou anabolique.

Indication :

Menace d'avortement, avortement habituel, tension prémenstruelle, ménorragie, aménorrhée secondaire, stérilité (due à un fonctionnement défectueux de l'endomètre), métrorragie et toxémie de la grossesse.

Effets secondaires. Aucun effet secondaire aux doses recommandées. Des doses trop élevées peuvent causer des légers étourdissements ou une douleur pelvienne ressemblant à la dysménorrhée.

Posologie :

Cinq à 15 mg *per os* par jour.

Dans la plupart des indications, un comprimé trois fois par jour.

Présentation :

Comprimés de cinq mg. Flacons de 30 comprimés, \$6.50.
